

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
14. Juli 2005 (14.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/063735 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 401/04**,  
493/04, A61K 31/47, A61P 43/00, 35/00

König (DE). **ZENKE, Frank** [DE/DE]; Schulzengasse 7,  
64291 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/014205

(74) **Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH**;  
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
14. Dezember 2004 (14.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 60 154.6 20. Dezember 2003 (20.12.2003) DE  
60/539,961 30. Januar 2004 (30.01.2004) US  
10 2004 026 026.5 27. Mai 2004 (27.05.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHIEMANN, Kai**  
[DE/DE]; Am Rödergraben 8, 64342 Seeheim-Jugenheim  
(DE). **ANZALI, Soheila** [DE/DE]; Am Alten Berg 13,  
64342 Seeheim-Jugenheim (DE). **DROSDAT, Helga**  
[DE/DE]; Im Vordersberg 12, 64646 Heppenheim (DE).  
**EMDE, Ulrich** [DE/DE]; Hohler Weg 7, 64289 Darmstadt  
(DE). **FINSINGER, Dirk** [DE/DE]; Im Fiedlersee 5,  
64291 Darmstadt (DE). **GLEITZ, Johannes** [DE/DE];  
Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt (DE). **HOCK, Bjoern**  
[DE/DE]; Friedrich-Ebert-Strasse 53, 63477 Maintal (DE).  
**REUBOLD, Helmut** [DE/DE]; Südring 20, 64732 Bad

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,  
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

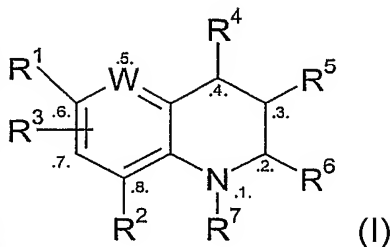
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 2-(HETERO)-ARYL-SUBSTITUTED TETRAHYDROQUINOLINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: 2-(HETERO)-ARYLSUBSTITUIERTE TETRAHYDROCHINOLINDERIVATE



(57) Abstract: Disclosed are compounds of formula (I), wherein W, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, and R<sup>7</sup> have the meanings indicated in claim 1. Said compounds can be used for the treatment of tumors, among other things.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel I worin W, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, können u.a. zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.



WO 2005/063735 A1

## 2 - (HETERO) -ARYLSUBSTITUIERTE TETRAHYDROCHINOLINDERIVATE

**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I und deren Verwendung zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der mitotische Motor-Proteine, insbesondere des mitotischen Motor-Protein Eg5 eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten.

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I, die die bevorzugt eines oder mehrere mitotische Motor-Proteine hemmen, regulieren und/oder modulieren, Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Verwendung zur Behandlung von Krankheiten und Leiden wie Angiogenese, Krebs, Tumorentstehung, -wachstum und -verbreitung, Arteriosklerose, Augen-erkrankungen, choroidale Neovaskularisierung und diabetische Retinopathie, Entzündungserkrankungen, Arthritis, Neurodegeneration, Restenose, Wundheilung oder Transplantatabstossung. Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie oder Prophylaxe von Krebserkrankungen.

Während der Mitose regulieren verschiedenen Kinesine die Ausbildung und Dynamik des Spindelapparates, der für eine korrekte und koordinierte Ausrichtung und Separation der Chromosomen verantwortlich ist. Es wurde beobachtet, dass eine spezifische Inhibierung eines mitotischen Motor-

Proteins - Eg5 - zu einem Kollaps der Spindelfasern führt. Daraus resultiert, dass die Chromosomen nicht mehr korrekt auf die Tochterzellen aufgeteilt werden können. Dies führt zu mitotischem Arrest und kann damit das Absterben der Zelle verursachen. Eine Hochregulierung des Motorproteins Eg5 wurde z.B. in Gewebe von Brust- Lungen- und Colon- Tumoren beschrieben. Da Eg5 eine für die Mitose spezifische Funktion einnimmt, sind hauptsächlich sich schnell teilende Zellen und nicht vollständig ausdifferenzierte Zellen von einer Eg5 Inhibierung betroffen. Darüber hinaus regelt Eg5 ausschließlich die Bewegung mitotischer Mikrotubuli (Spindelapparat) und nicht die des Cytoskeletts. Dies ist entscheidend für das Nebenwirkungsprofil der erfindungsgemäßen Verbindungen, da z.B. Neuropathien, wie sie bei Taxol beobachtet werden, nicht oder nur abgeschwächt auftreten. Daher ist die Inhibierung von Eg5 durch die erfindungsgemäßen Verbindungen ein relevantes Therapiekonzept für die Behandlung von malignen Tumoren.

Generell können alle soliden und nicht soliden Tumore mit den Verbindungen der Formel I behandelt werden, wie z.B. die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom. Zu weiteren Beispielen zählen Prostata-, Bauchspeicheldrüsen- und Brustkarzinom.

Es wurde überraschend gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine spezifische Inhibierung der mitotischen Motor-Proteine, insbesondere Eg5 bewirken. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bevorzugt eine vorteilhafte biologische Aktivität, die in den zum Beispiel hierin beschriebenen Assays leicht nachweisbar ist. In derartigen Assays zeigen und bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt einen inhibierenden Effekt, der gewöhnlich durch  $IC_{50}$ -Werte in einem geeigneten Bereich, bevorzugt im mikromolaren Bereich und bevorzugter im nanomolaren Bereich dokumentiert wird.

Wie hierin besprochen, sind Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindung für verschiedene Erkrankungen relevant. Dementsprechend sind die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die durch eine Inhibierung eines oder mehreren mitotischer Motor-Proteine, insbesondere Eg5, beeinflusst werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb erfindungsgemäße Verbindungen als Arzneimittel und/oder Arzneimittelwirkstoffe bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen und die Verwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Pharmazeutikums für die Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Erkrankungen wie auch ein Verfahren zur Behandlung der genannten Erkrankungen umfassend die Verabreichung eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Verbindungen an einen Patienten mit Bedarf an einer derartigen Verabreichung.

Es kann gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine vorteilhafte Wirkung aufweisen.

Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden, Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

Die Suszeptibilität einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um den Wirkstoffen zu ermögli-

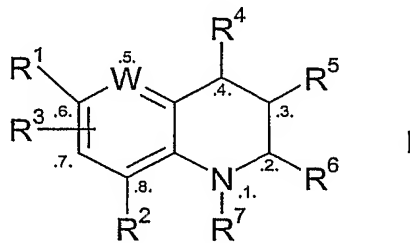


chen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.

Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper nachgewiesen werden.

## ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

W CH oder N,

$R^1, R^2, R^3$  unabhängig voneinander H, A, Aryl, Heteroaryl, Hal,  $-(CY_2)_n$ -SA,  $-(CY_2)_n$ -SCF<sub>3</sub>,  $-(CY_2)_n$ -SCN,  $-(CY_2)_n$ -CF<sub>3</sub>,  $-(CY_2)_n$ -OCF<sub>3</sub>,

Cycloalkyl, -SCH<sub>3</sub>, -SCN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OA, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CO<sub>2</sub>R, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Hal, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>2</sub>, (CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OA, (CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCOA, -SCF<sub>3</sub>, (CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR<sub>2</sub>, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHCOA, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHSO<sub>2</sub>A, SF<sub>5</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CO-(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>, -(CY<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N-Pyrrolidon, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NRCOOR, CHNRCOOR, NCO, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR, NCOOR, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CHNH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, C(OH)R, CHNCOR, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Heteroaryl, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>1</sup>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Heteroaryl, N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>, XCONR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XCOOR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XAryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NRCOOR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>Aryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Heteroaryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XHeteroaryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Heteroaryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NRCOOR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Heteroaryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Heteroaryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NRHeteroaryl, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen auch -N-C(CF<sub>3</sub>)=N-, -N-CR=N-, -N-N=N-,

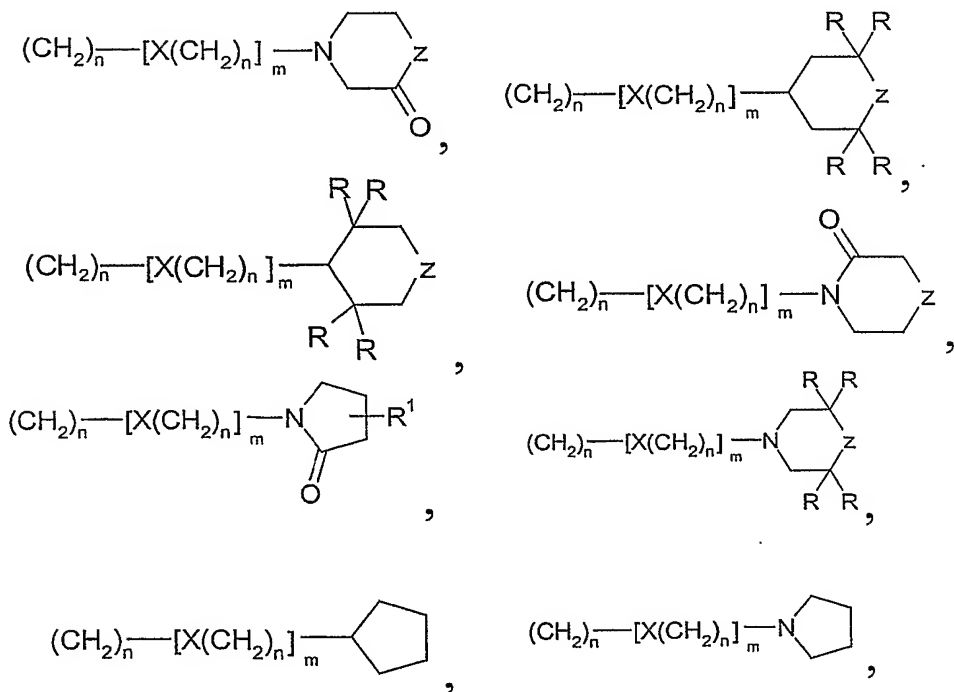
|     |   |
|-----|---|
| Y   | H, A, Hal   |
| A   | Alkyl oder Cycloalkyl, worin eines oder mehrere H-Atome durch Hal ersetzt sein können,  |
| Hal | F, Cl, Br oder I  |
| R   | H oder A, bei geminalen Resten R zusammen auch -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - oder -(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -X-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> , oder -(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -Z-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> , |

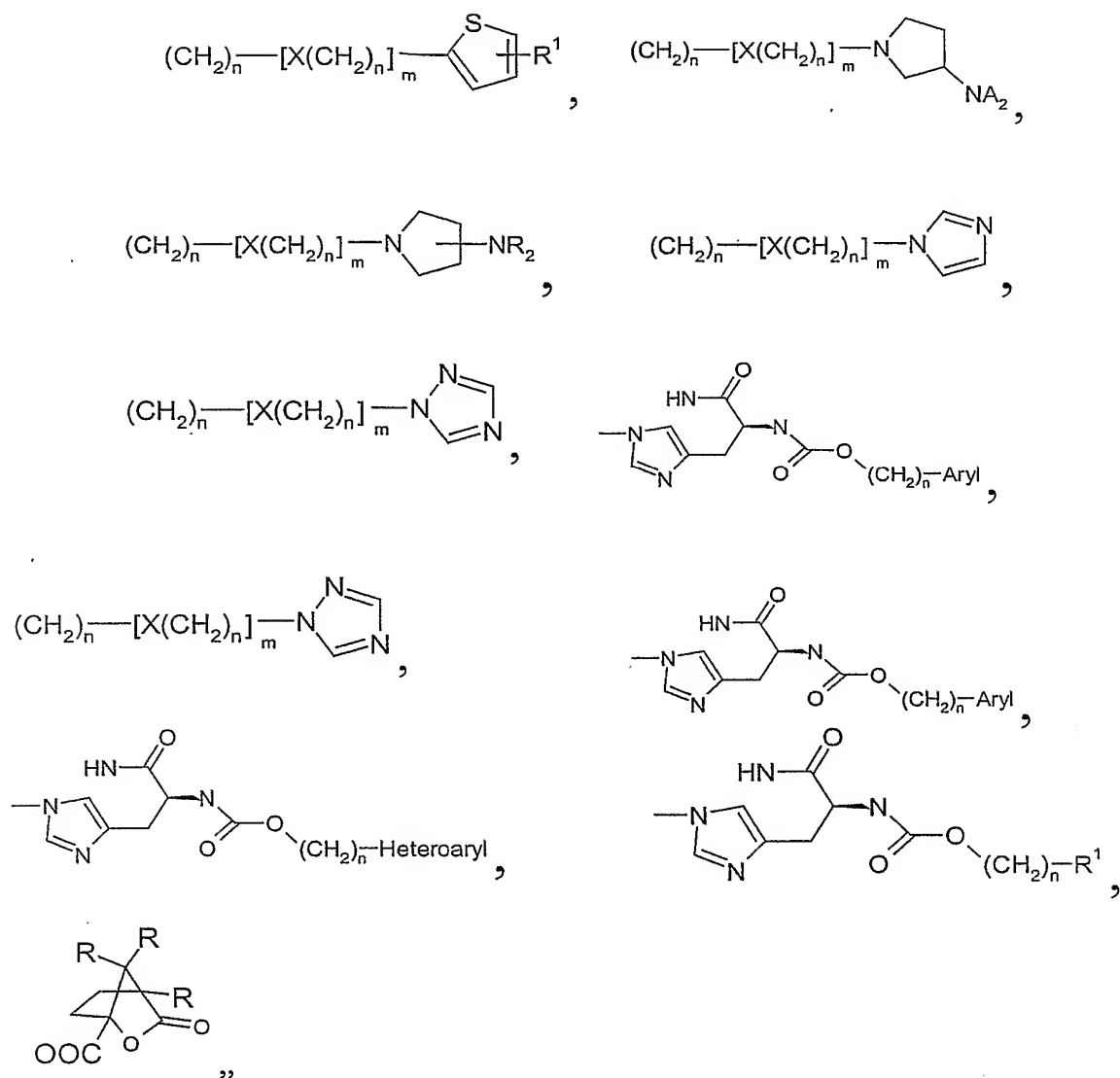
$R^4, R^5$  unabhängig voneinander H oder unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch OR,  $\text{NO}_2$ , Hal,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , CN,  $\text{NR}_2$  oder SR, Aryl oder Heteroaryl substituiertes N-Pyrolidon, -X- $(\text{CH}_2)_2\text{OR}$ , -X-CO $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ , -X- $(\text{CH}_2)_2\text{NR}_2$ ,  $R^1$ , SAryl, OAryl,  $\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ , oder zusammen -X $(\text{CR}_2)_2$ -, -X- $(\text{CR}_2)_3$ -, -X- $(\text{CHCH}_2\text{OR})(\text{CH}_2)_2$ -, -X- $(\text{CHCH}_2\text{NR}_2)(\text{CH}_2)_2$ -, -X $(\text{CH}_2)_2\text{NR}_2$ -,  $(\text{CR}_2)_3$ -,  $(\text{CR}_2)_4$ -, -CR=CR-CR=CR-, -XCHQ $(\text{CR}_2)_2$ -, -XCHQCR $_2$ -, R-N-(C=X)-N-R, -XC $[(\text{CH}_2)_n\text{OR}]_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,

X O, S oder NR,

Q  $\text{CH}_2\text{Hal}$ , CHO, COR<sup>a</sup>,  $\text{CH}_2\text{R}^a$ ,  $\text{CH}_2\text{OCOR}^a$ ,  $\text{CH}_2\text{NCOR}^1$ ,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OR}^1$ ,  $\text{CH}_2\text{OCON}(\text{R}^1)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OCOOR}^1$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCON}(\text{R}^1)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCOOR}^1$ ,

$R^a$





OR, NHR<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>, OR, NHR<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>, NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl, NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR, COOR, N-Pyrrolidon-Rest, OCOR, NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHCOOR]COAryl, R<sup>1</sup>, N[CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR]<sub>2</sub>, NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NCOOR, X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR, NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR, O(CO)NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR, O(CO)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, NR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Heteroaryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Heteroaryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>1</sup>

$N(R)(CH_2)_nN(R)COOR$ ,  $XCOO(CH_2)_nNR_2$ ,  $OSO_2A$ ,  $OSO_2CF_3$ ,  
 $OSO_2Ar$ ,  $OCONR_2$ ,  $OCH_2(CH_2)_nNR_2$

Z  $CH_2$ , X,  $CHCONH_2$ ,  $CH(CH_2)_nNRCOOR$ ,  $CHNRCOOR$ ,  $NCO$ ,  
 $CH(CH_2)_nCOOR$ ,  $NCOOR$ ,  $CH(CH_2)_nOH$ ,  $N(CH_2)_nOH$ ,  $CHNH_2$ ,  
 $CH(CH_2)_nNR_2$ ,  $CH(CH_2)_nNR_2$ ,  $C(OH)R$ ,  $CHNCOR$ ,  
 $CH(CH_2)_nAryl$ ,  $CH(CH_2)_nHeteroaryl$ ,  $CH(CH_2)_nR^1$ ,  
 $N(CH_2)_nCOOR$ ,  $CH(CH_2)_nX(CH_2)_nAryl$ ,  
 $CH(CH_2)_nX(CH_2)_nHeteroaryl$ ,  $N(CH_2)_nCONR_2$ ,  
 $XCONR(CH_2)_nNR_2$ ,  $N[(CH_2)_nXCOOR]CO(CH_2)_nAryl$ ,  
 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nAryl$ ,  $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nXAryl$ ,  
 $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_nAryl$ ,  $N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_nAryl$ ,  
 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nAryl$ ,  $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNRAryl$ ,  
 $N[(CH_2)_nNR_2]SO_2(CH_2)_nAryl$ ,  $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nHeteroaryl$ ,  
 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nXHeteroaryl$ ,  
 $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_nHeteroaryl$ ,  
 $N[(CH_2)_nNRCOOR]CO(CH_2)_nHeteroaryl$ ,  
 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nHeteroaryl$ ,  
 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNRHeteroaryl$ ,  
 $N[(CH_2)_nNR_2]SO_2(CH_2)_nHeteroaryl$ ,  $O(CH_2)_nNR_2$ ,  $X(CH_2)_nNR_2$ ,  
 $NCO(CH_2)_nNR_2$ ,

$R^6$  unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch Aryl oder  
Heteroaryl, das durch Hal,  $NO_2$ , CN, A, OR, OCOR, COR,  
 $NR_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH(CF_3)_2$  substituiert sein kann, Hal,  $NO_2$ ,  
CN, OR, A,  $-(CY_2)_n-OR$ ,  $-OCOR$ ,  $-(CY_2)_n-CO_2R$ ,  $-(CY_2)_n-CN$ , -  
NCOR, -COR oder  $-(CY_2)_n-NR_2$  substituiertes Aryl oder  
Heteroaryl,

$R^7$   $(C=O)-R$ ,  $(C=O)-NR_2$ ,  $(C=O)-OR$ , H oder A

m 0, 1 oder 2

und

n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Tautomere, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Enantiomere, die Racemate, die Diastereomere sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvaten der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Ähnliche Verbindungen sind z.B. in Tetrahedron Lett. **1988**, 29, 5855-5858, Tetrahedron Lett. **2003**, 44, 217-219, J. Org. Chem. **1997**, 62, 4880-4882,

J. Org. Chem. **1999**, 64, 6462-6467, Chem. Lett. **1995**, 423-424, J. Org. Chem. **2000**, 65, 5009-5013, Chem. Lett. **2003**, 32, 222-223, US2003149069A1 beschrieben, sind aber nicht im Zusammenhang mit Krebsbehandlungen genannt und/oder enthalten nicht die erfindungswesentlichen Merkmale.

Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

Darüberhinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die in einem Menschen oder einem anderen Säuger mindestens eine der folgenden Wirkungen hervorruft (im Vergleich zu einem Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat):

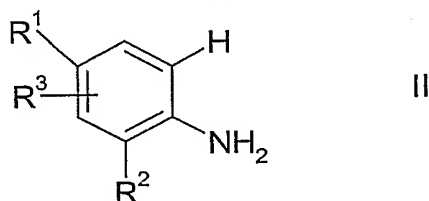
Verbesserung der Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung.

Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfaßt auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen oder zu verstärken.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

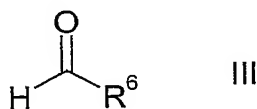
Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Patentansprüchen sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III

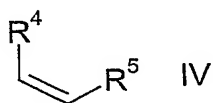


worin

$R^6$  die oben angegebene Bedeutung aufweist,

und

mit einer Verbindung der Formel IV, dessen Doppelbindungsisomer (E-Isomer) oder deren Mischungen





worin  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, bevorzugt in Gegenwart einer Protonensäure oder Lewis-Säure wie z.B. Trifluoressigsäure, Hexafluorisopropanol, Bismut (III)chlorid, Ytterbium(III)triflat, Scandium (III) triflat oder Cerammonium (IV)nitrat umgesetzt,

und gegebenenfalls nach üblichen Methoden für  $R^7$  einen anderen Rest als H einführt.

Vorzugsweise werden die nach dem oben beschriebenen Verfahren gegebenenfalls erhaltenen Gemische von Diastereomeren und Enantiomeren der Verbindungen der Formel I durch Chromatographie oder Kristallisation aufgetrennt.

Gegebenenfalls werden die nach dem oben beschriebenen Verfahren erhaltenen Basen und Säuren der Formel I in ihre Salze umgewandelt.

Vor- und nachstehend haben die Reste  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Q$ ,  $R^a$ ,  $Z$ ,  $W$ ,  $m$  und  $n$  die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist. Bei mehrfachem Auftreten einzelner Reste innerhalb einer Verbindung nehmen die Reste unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen an.

A bedeutet Alkyl, ist bevorzugt unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl. A bedeutet auch Cycloalkyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, insbesondere aber Cyclopentyl.

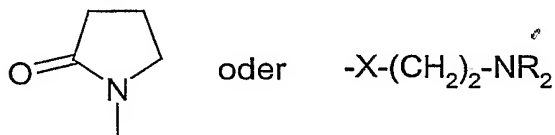
$R^1$  bedeutet vorzugsweise A,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , SA, SCN,  $CH_2CN$ ,  $-CO_2A$ , Hal,  $SCF_3$ , bevorzugt auch t-Butyl,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ , Isopropyl, Ethyl oder Methyl. Insbesondere bedeutet  $R^1$  t-Butyl, Isopropyl, Ethyl,  $CF_3$ , Methyl, Br, Cl,  $SCF_3$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ , n-Propyl,  $OCH_3$ ,  $SCH_3$ , n-Butyl,  $-SCN$ ,  $CH_2CN$ . Besonders bevorzugt bedeutet  $R^1$  t-Butyl, Isopropyl, Ethyl oder  $CF_3$ .

$R^2$  bedeutet bevorzugt Hal, A oder OA, insbesondere Br, Cyclopropyl,  $OCH_3$ . Weiterhin sind insbesondere bevorzugt H oder F.

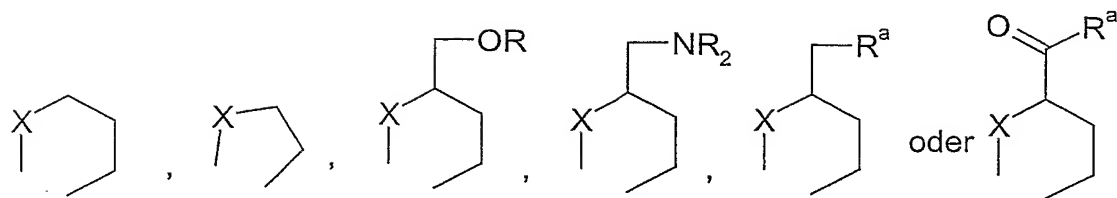
$R^3$  bedeutet vorzugsweise H oder A, insbesondere H.  $R^3$  steht bevorzugt in 5-Position. Insbesondere bedeutet  $R^3$  H oder F.

In besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I weisen  $R^2$  und  $R^3$  gleichzeitig die Bedeutung H auf. In weiteren bevorzugten Verbindungen der Formel I weist einer der Reste  $R^2$  und  $R^3$  die Bedeutung H und der andere Rest die Bedeutung F auf.

$R^4$  bedeutet bevorzugt eine der folgenden Gruppen, sofern  $R^5$  H bedeutet:

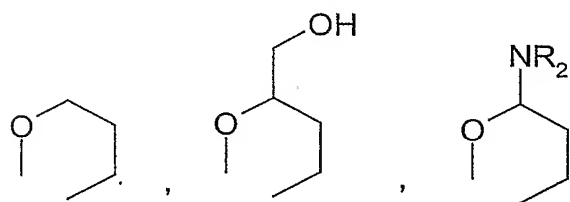


$R^5$  bedeutet vorzugsweise H oder nimmt zusammen mit  $R^4$  eine der folgenden Bedeutungen an:



worin X, R und  $R^a$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen.

Besonders bevorzugt nimmt  $R^4$  zusammen mit  $R^5$  eine der folgenden Bedeutungen an:

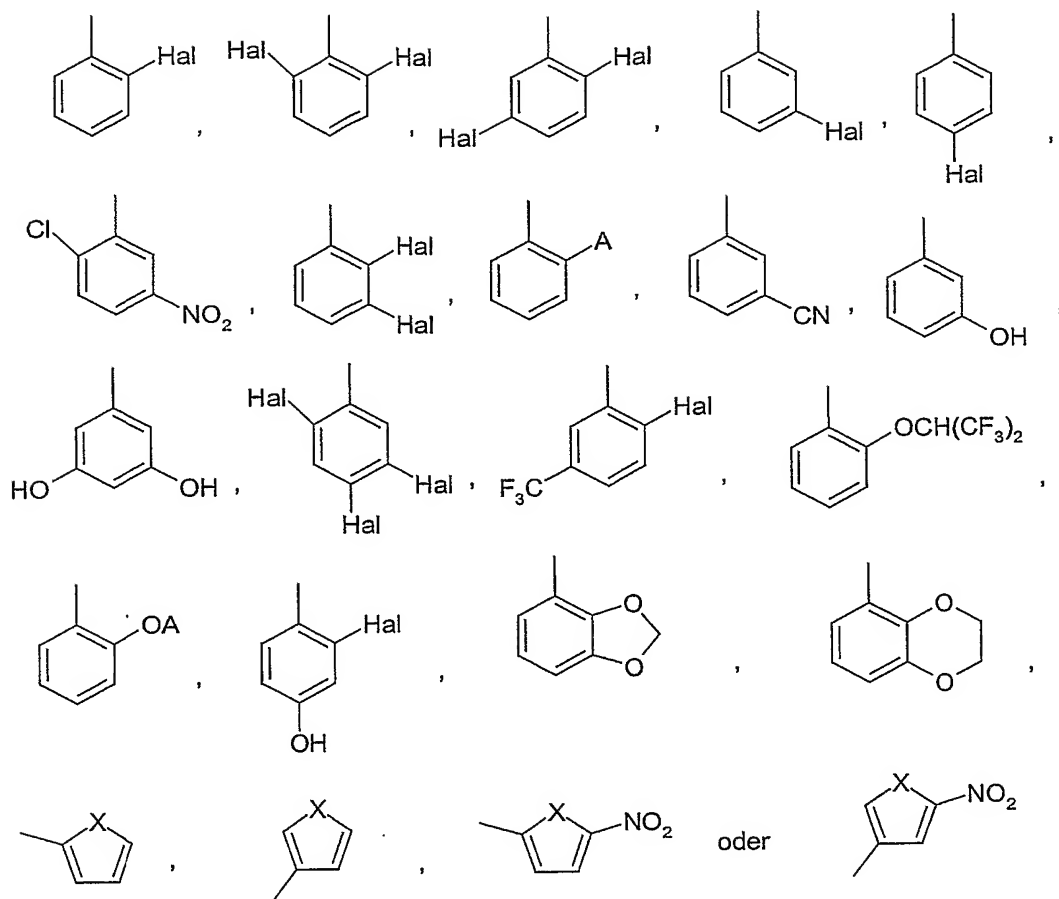


worin R die oben angegebenen Bedeutung aufweist.

$R^a$  bedeutet vorzugsweise 1-Piperazinyl, N-Morpholinyl, NHR oder  $NR_2$ .

Bei mehrfachem Auftreten der Reste und Indices wie z. B. n können die Reste und Indices unabhängig voneinander unterschiedliche Werte annehmen. In den Resten  $R^a$  bedeutet n vorzugsweise 2 oder 0 und m vorzugsweise 0.

$R^6$  bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch Hal, CN,  $NO_2$ , OH,  $CF_3$ ,  $OCH(CF_3)_2$ ,  $OCOCH_3$  oder A substituiertes Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl oder Thienyl. Vorzugsweise ist  $R^6$  kein heteroaromatischer Rest. Insbesondere bedeutet  $R^6$  eine der folgenden Gruppen:

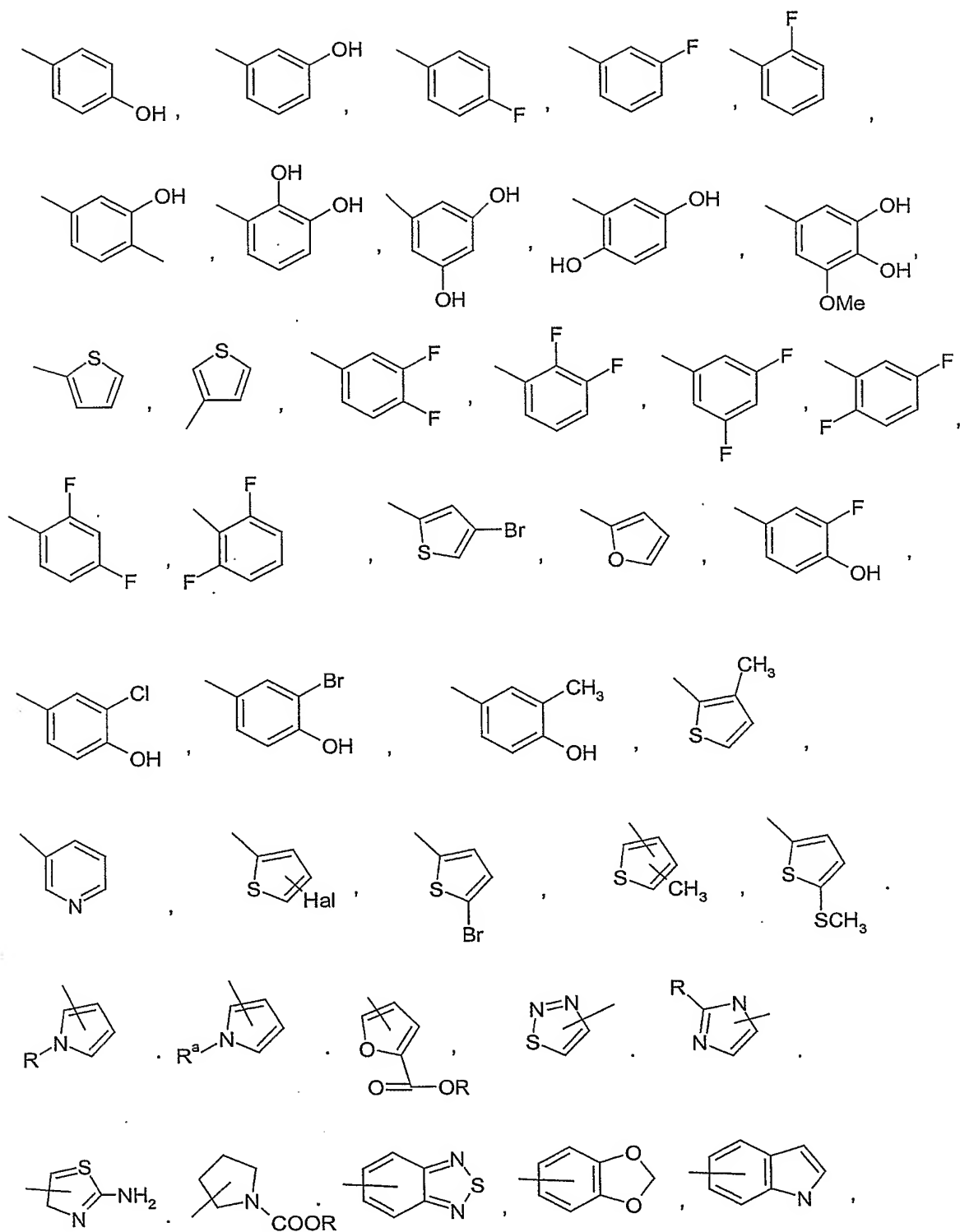


worin

X O, S oder NR und insbesondere O oder S bedeutet, A die oben angegebene Bedeutung aufweist, bevorzugt aber Methyl bedeutet und Hal bevorzugt F oder Cl bedeutet.

Weiterhin sind insbesondere Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin  $R^6$  eine der folgenden Bedeutungen aufweist:

- 16 -



$R^7$  bedeutet bevorzugt H oder A, insbesondere H.

Aryl bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, NHCOA, NHCONH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, CHO, COA, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A, -CH<sub>2</sub>-COOH oder -OCH<sub>2</sub>-COOH substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

Aryl bedeutet bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Methylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonyl)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Heteroaryl bedeutet vorzugsweise einen ein- oder zweikernigen unsubstituierten oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NO<sub>2</sub>, NHA,

NA<sub>2</sub>, OA, COOA oder CN substituierten aromatischen Heterocyclus mit einem oder mehreren N-, O- und/oder S-Atomen.

Heteroaryl bedeutet besonders bevorzugt einen einkernigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit einem N, S oder O-Atom, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, COOA oder Benzyl substituiert sein kann.

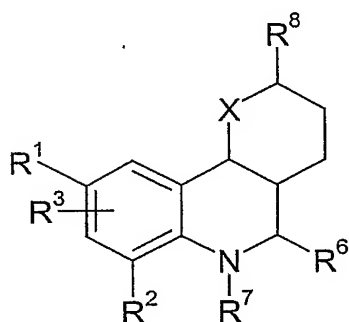
Ungeachtet weiterer Substitutionen, bedeutet unsubstituiertes Heteroaryl z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isythiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

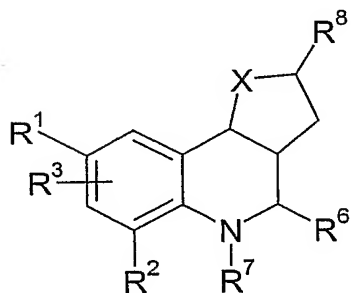
Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die der Teilformeln IA bis ID:

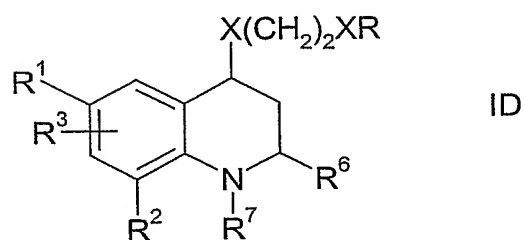
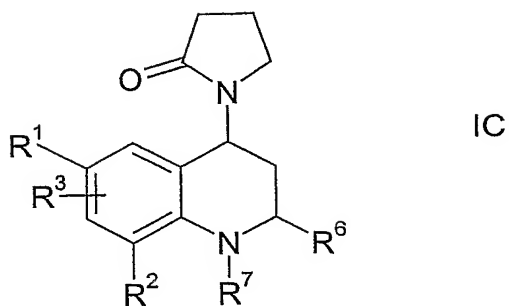


IA



IB





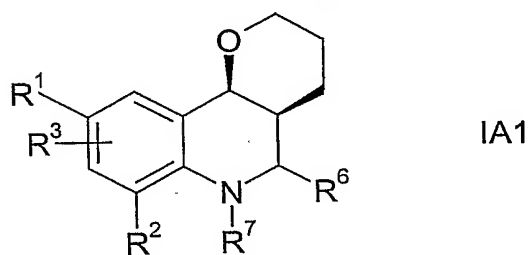
worin

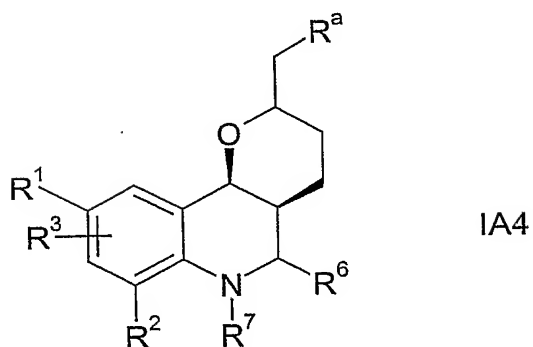
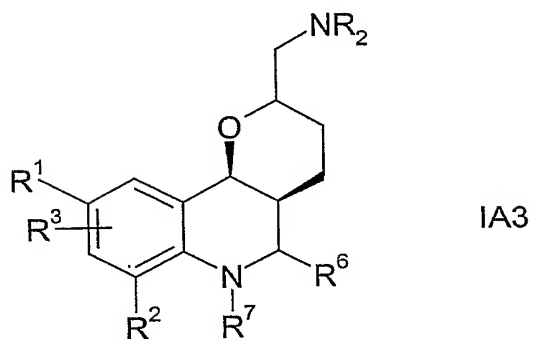
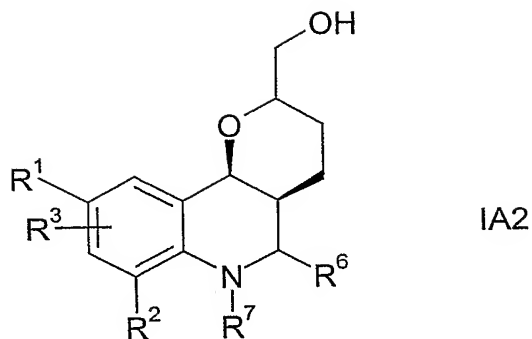
$R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $X$  die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen

und

$R^8$   $H$ ,  $CH_2OR$ ,  $CH_2NR_2$ ,  $CH_2R^a$ ,  $COR^a$ ,  
bedeutet.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel IA sind die der Teilformeln  
IA1 bis IA4:



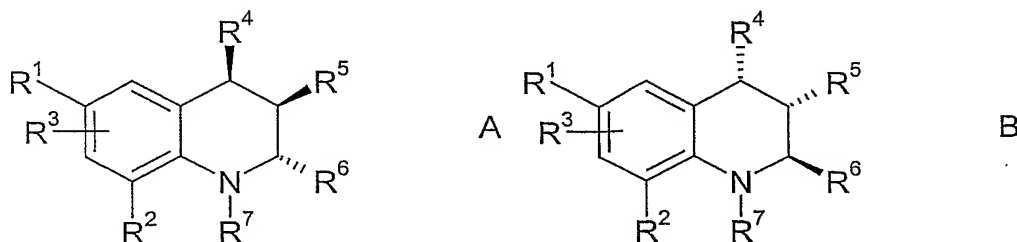


worin R, R<sup>a</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen.

In besonders bevorzugten Verbindungen der Formel IB weist R<sup>8</sup> die Bedeutung H auf.

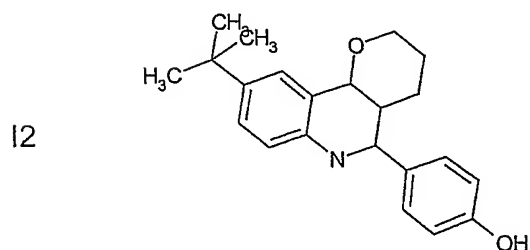
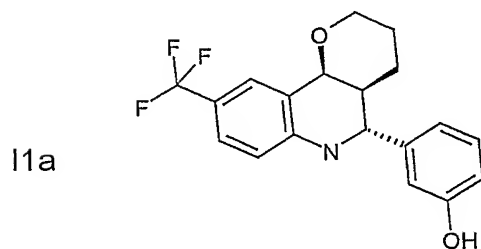
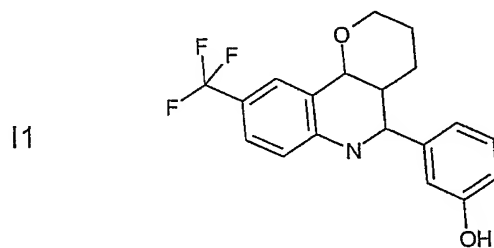
Besonders bevorzugt stehen die Reste R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> in cis-Stellung zueinander. Weiterhin bevorzugt steht der Rest R<sup>6</sup> in trans-Stellung zum Rest R<sup>5</sup>.

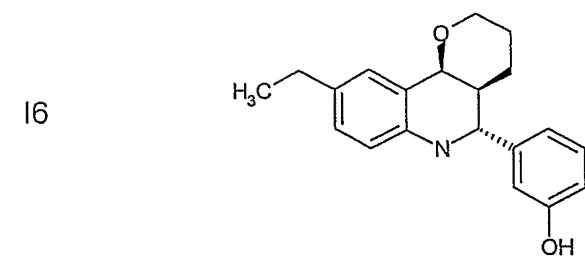
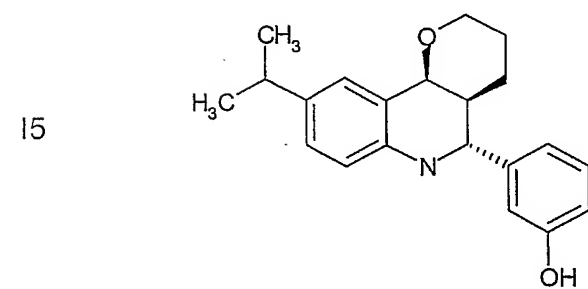
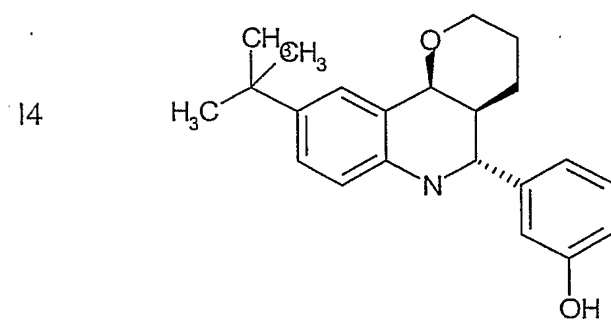
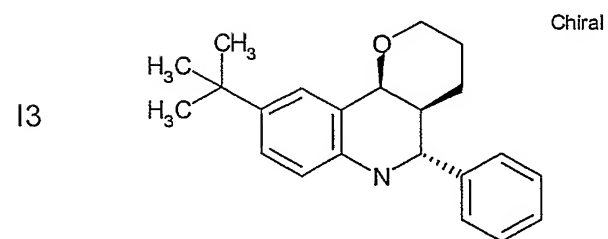
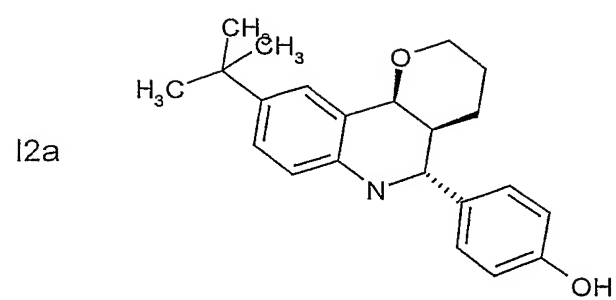
Bevorzugt ist dabei eine Verbindung der Formel A oder B mit folgender Struktur:

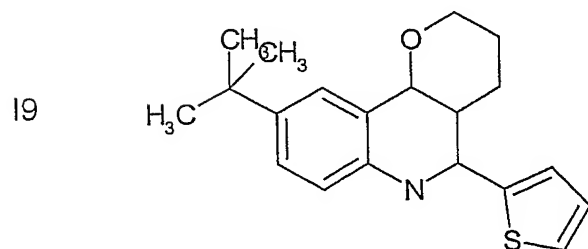
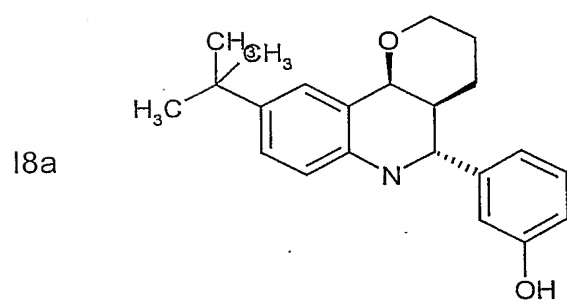
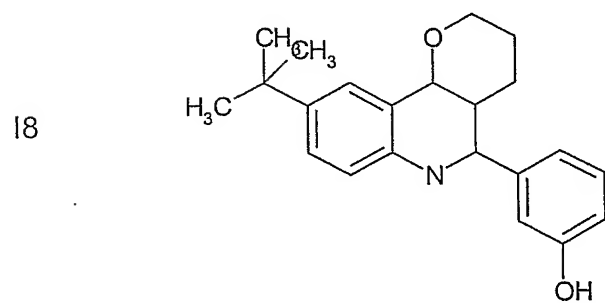
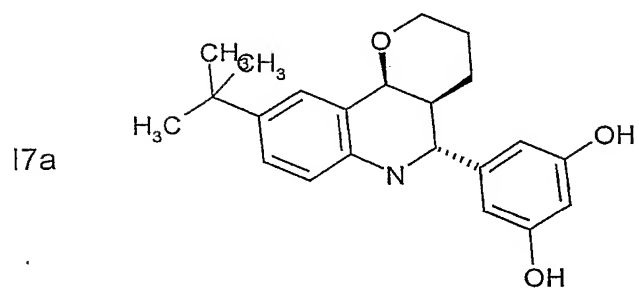
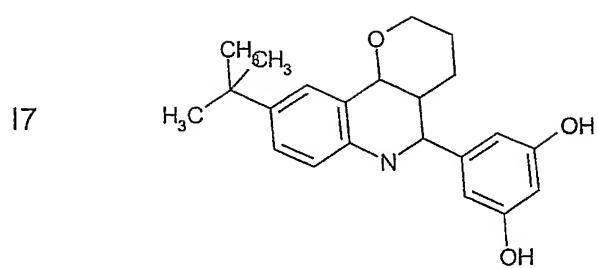


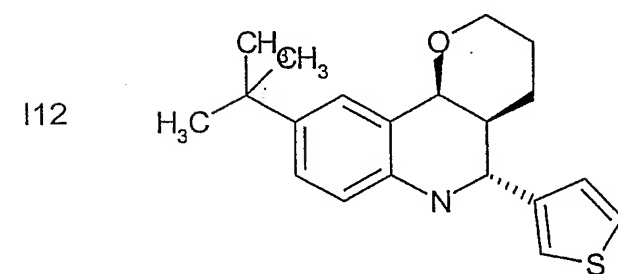
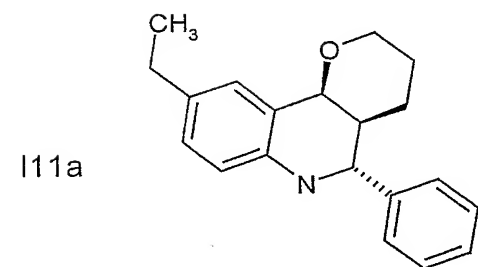
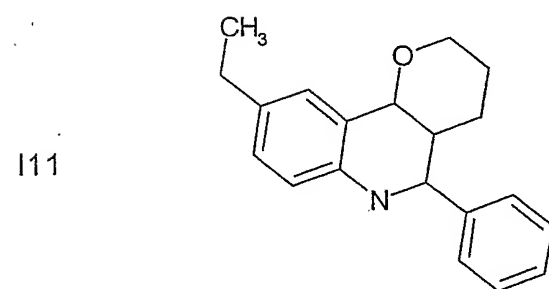
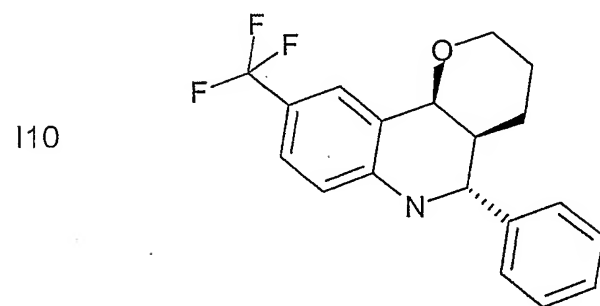
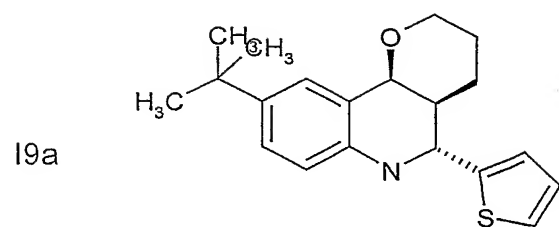
sowie deren Racemat oder andere Gemische der Enantiomeren.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln I1 bis I45a ausgedrückt werden:

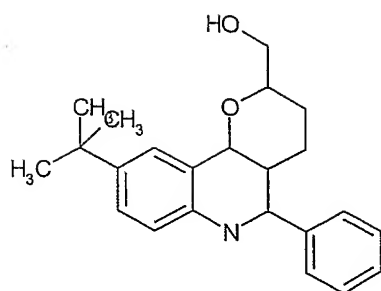




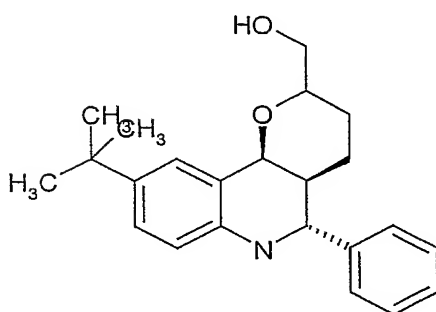




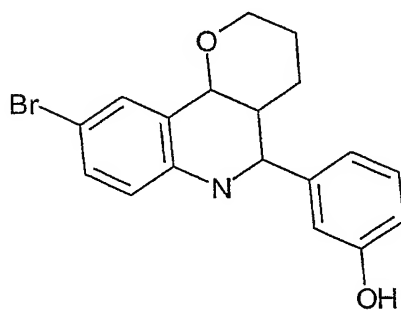
I13



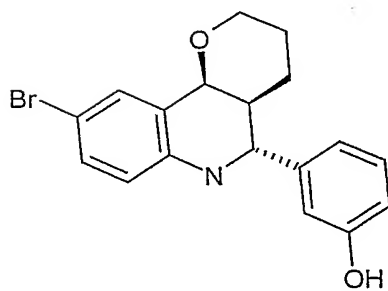
I13a



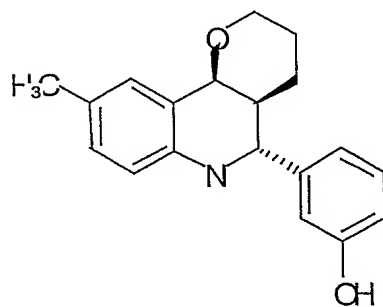
I14



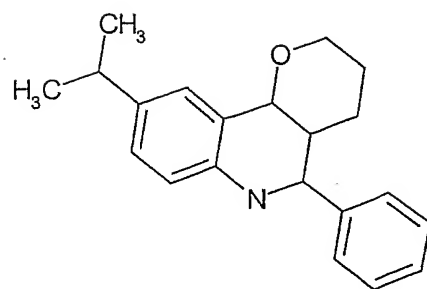
I14a



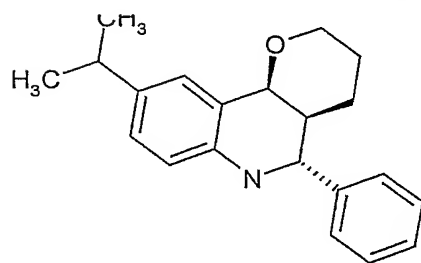
I15



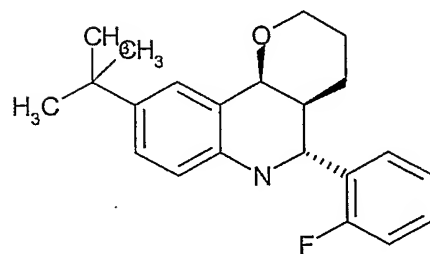
I16



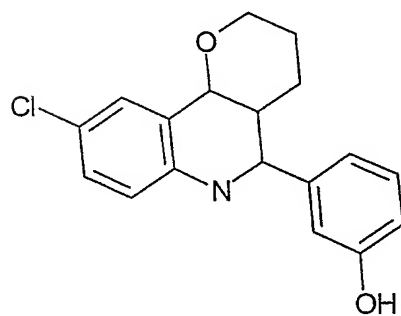
I16a



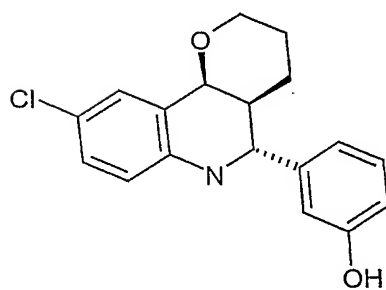
I17



I18

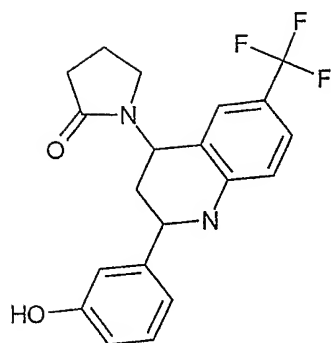


I18a

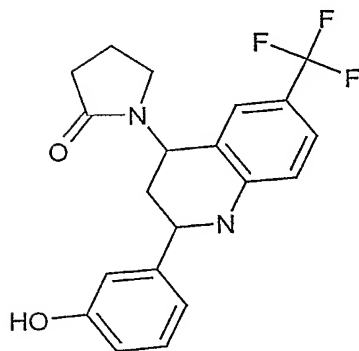




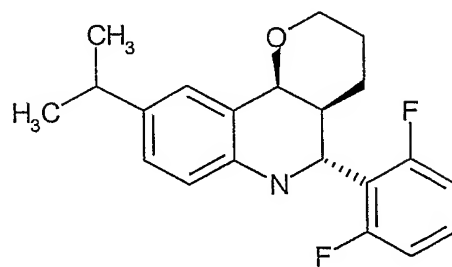
I19



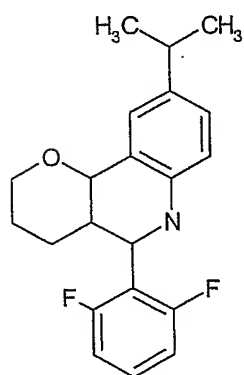
I19a



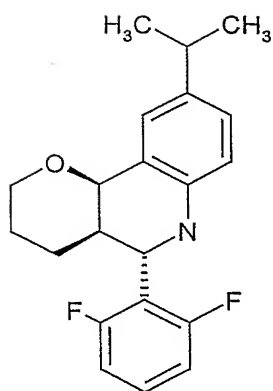
I20



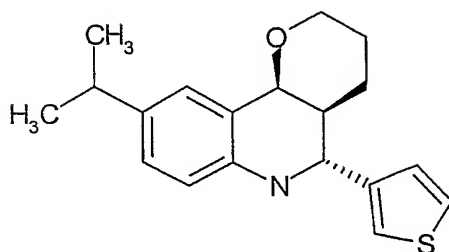
I21



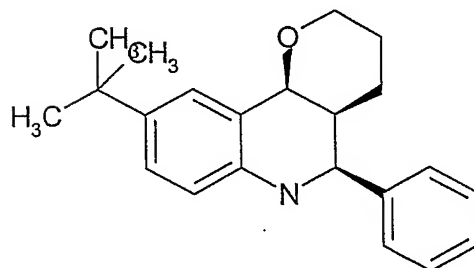
I21a



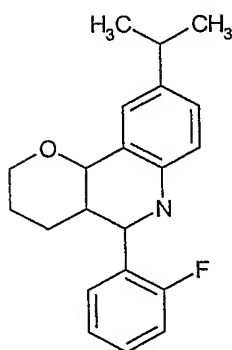
I22

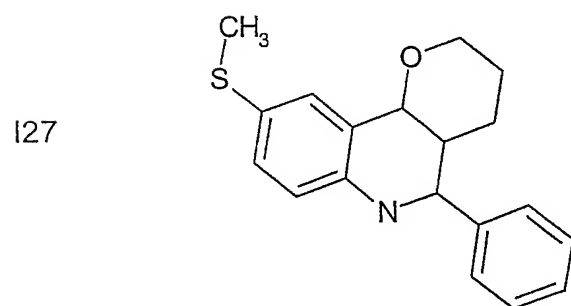
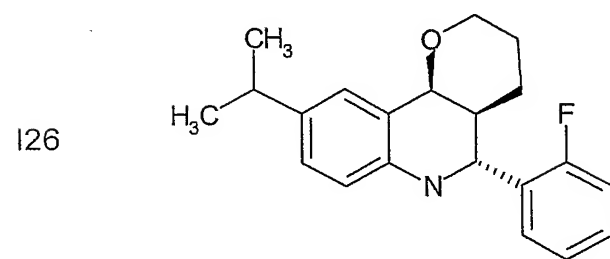
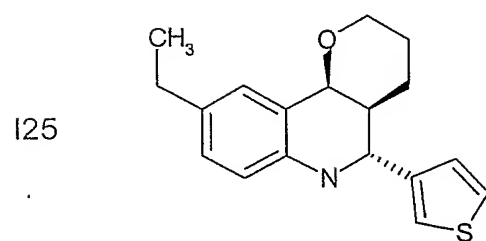
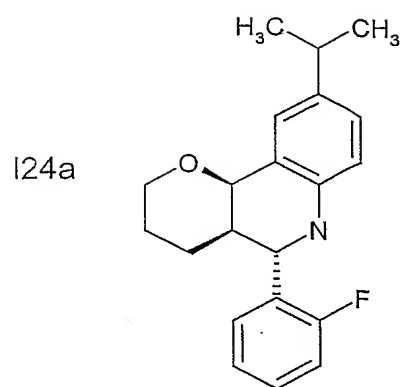


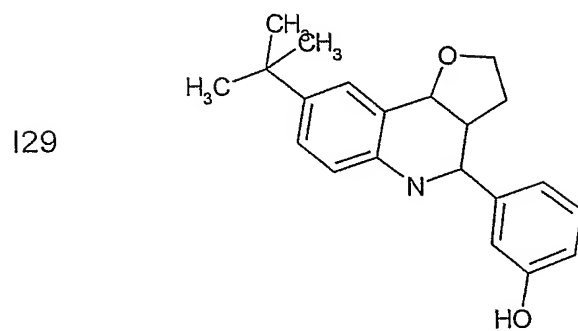
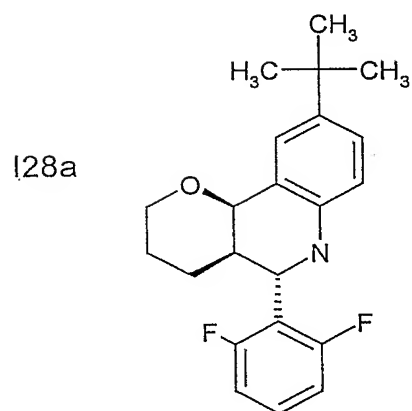
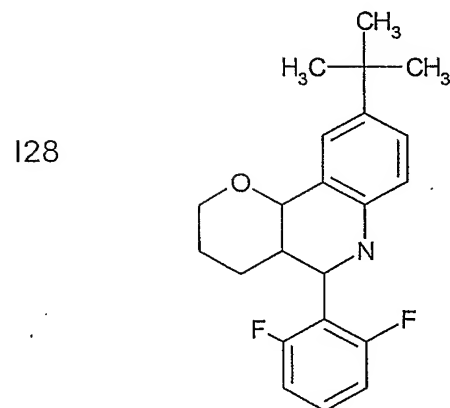
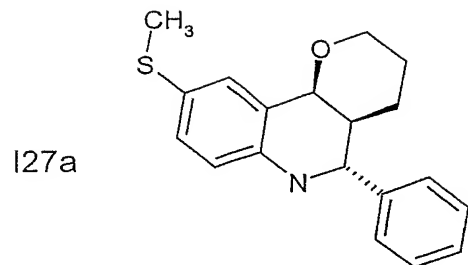
I23

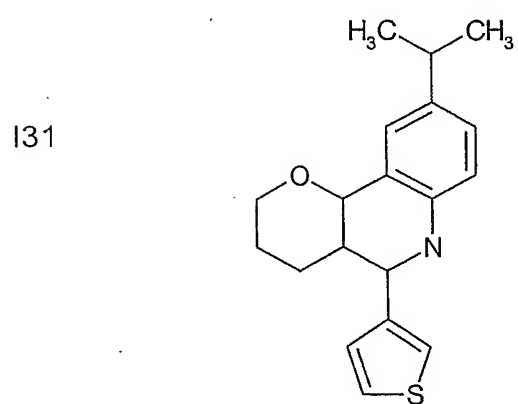
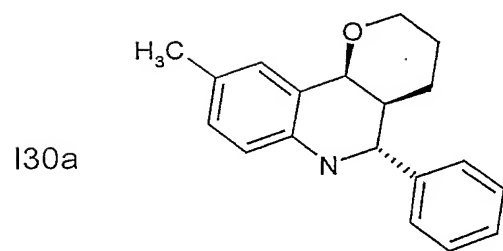
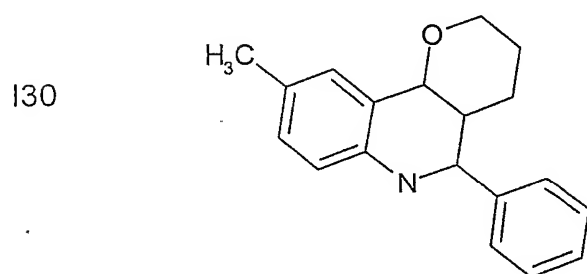
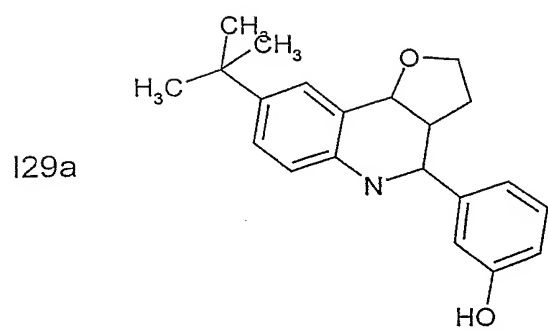


I24

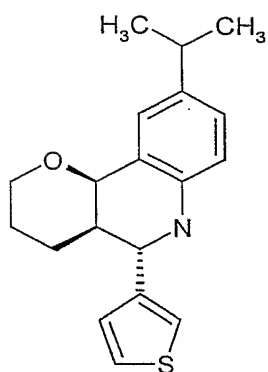




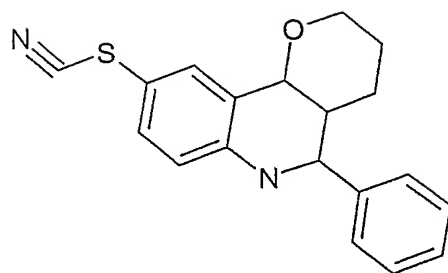


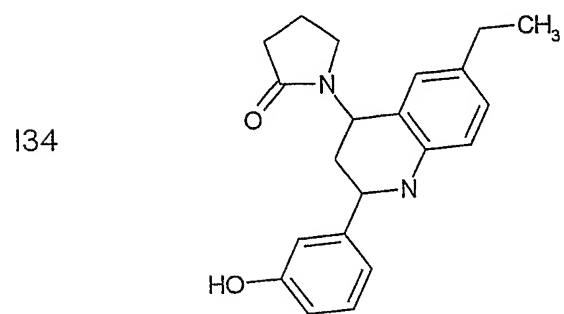
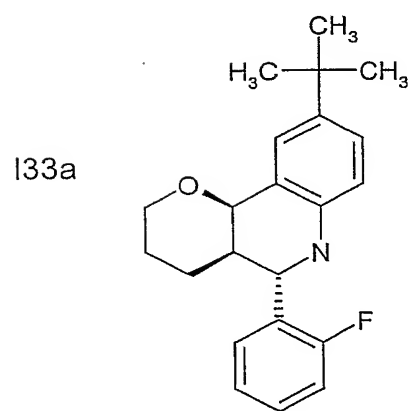
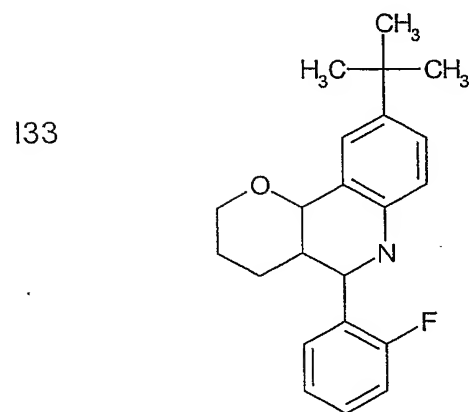
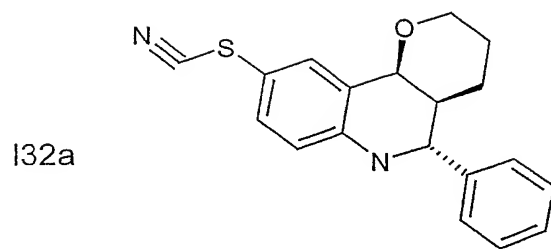


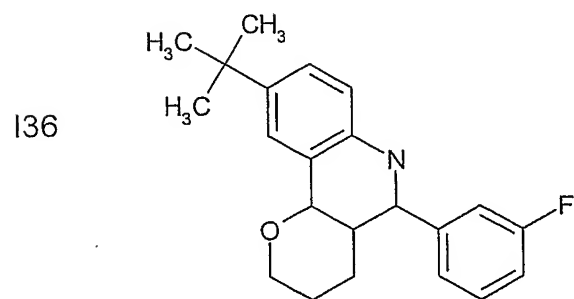
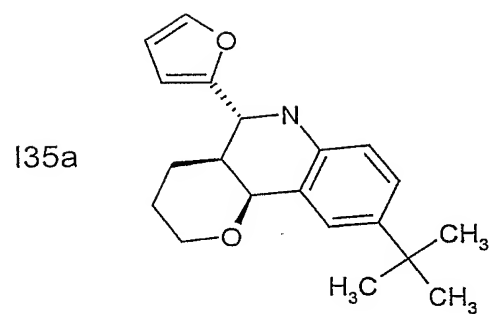
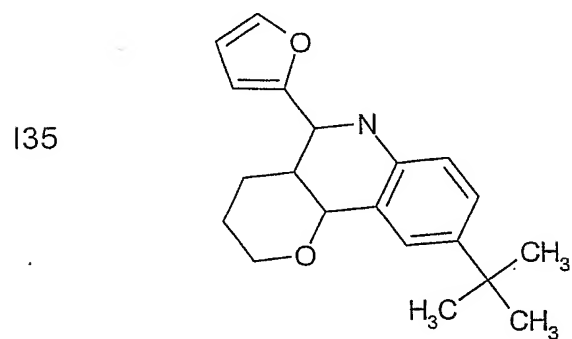
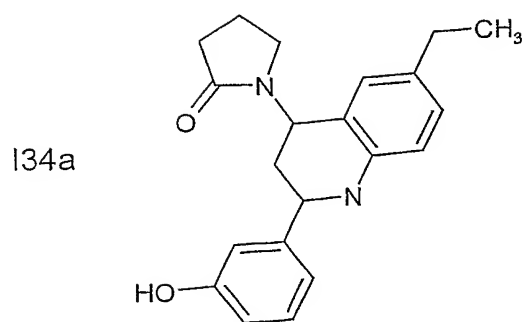
I31a



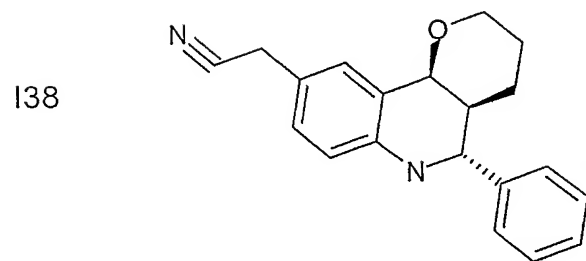
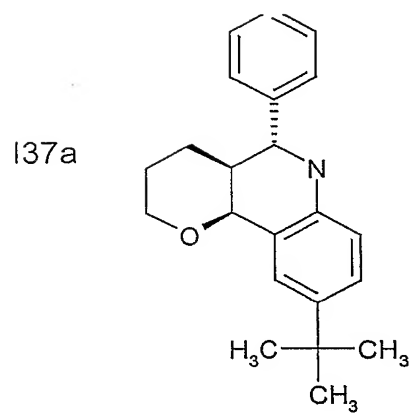
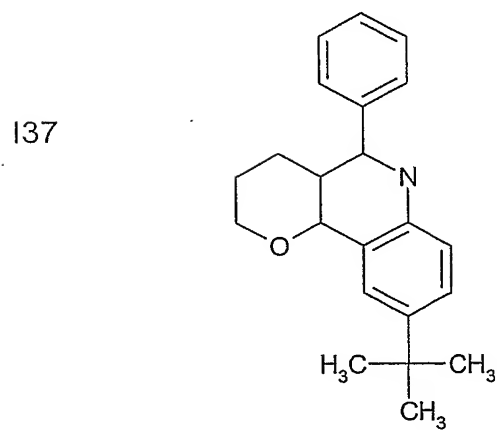
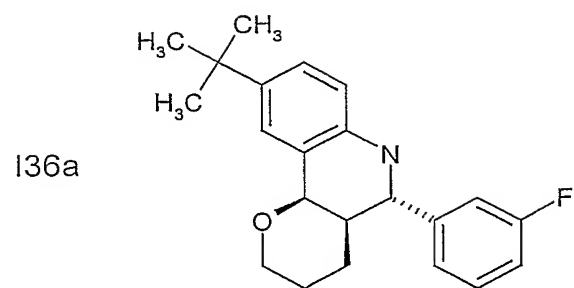
I32



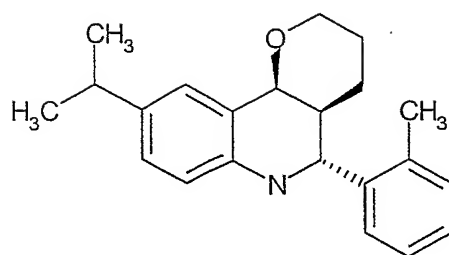




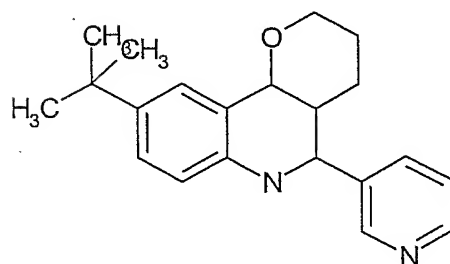




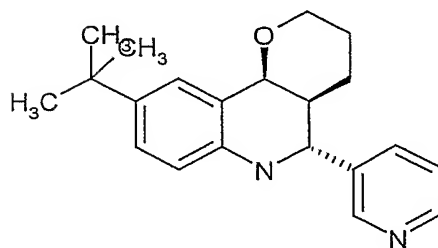
139



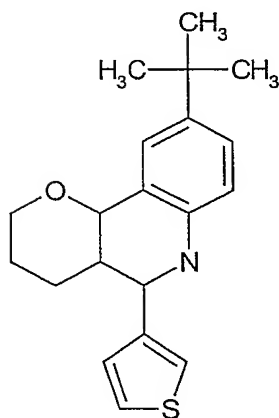
140



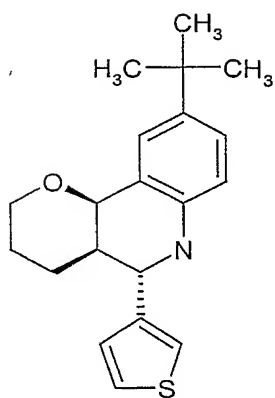
140a



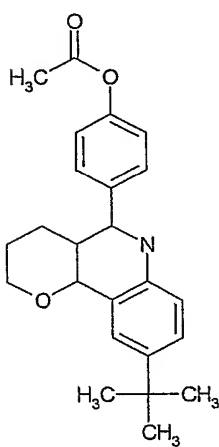
141



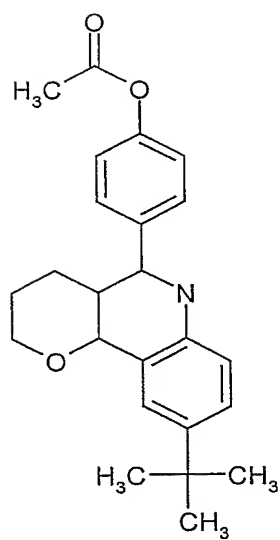
I41a



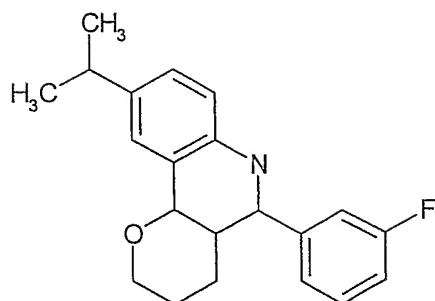
I42



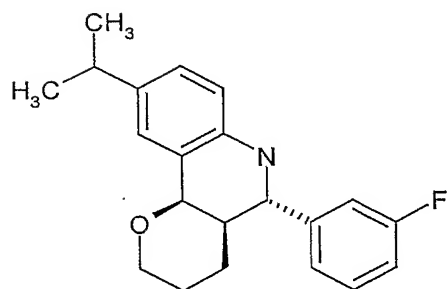
I42a



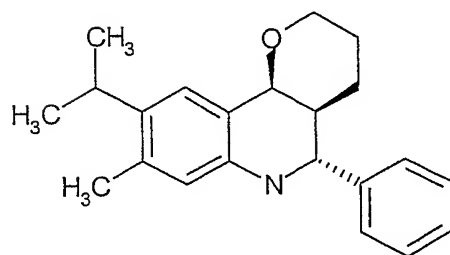
143



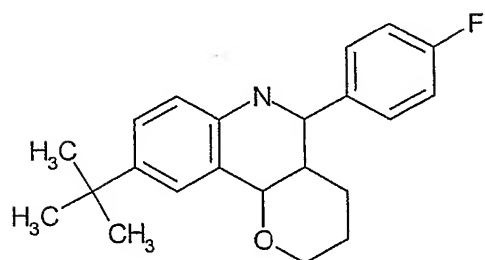
143a



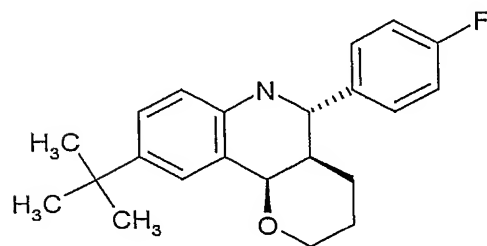
144



145



145a



Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt in Gegenwart einer Protonensäure oder Lewis-Säure wie TFA, HFIP, Bismut(III)-Salzen, Ytterbium(III)-Salzen oder CAN. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 180°, normalerweise zwischen 0° und 100°, besonders bevorzugt zwischen 15° und 35°C.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Nitrile wie Acetonitril; Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Verbindungen der Formel I worin  $R^7$  eine andere Bedeutung als H aufweist, werden vorzugsweise durch Alkylierung oder Azylierung aus den Verbindungen der Formel I hergestellt, worin  $R^7$  H bedeutet.

Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und /oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach üblichen Methoden in Freiheit gesetzt werden. Dies kann z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° erfolgen.

Die Reduktion eines Esters zum Aldehyd oder zum Alkohol, oder die Reduktion eines Nitrils zum Aldehyd oder Amin erfolgt nach Methoden wie sie dem Fachmann bekannt sind und in Standardwerken der organischen Chemie beschrieben sind.

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen

sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen

Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden



Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat,

Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines

Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspenen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialien benetzt und durch ein

Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert

wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomen-zuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologischen funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder

Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.



Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkarzinom, im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden. Es läßt sich annehmen, daß ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

Bevorzugt aber nicht ausschliesslich werden die Arzneimittel der Tabelle 1 mit den Verbindungen der Formel I kombiniert. Eine Kombination der Formel I und Arzneimitteln der Tabelle 1 kann auch mit Verbindungen der Formel V kombiniert werden.

| Tabelle 1.         |   |   |
|--------------------|---|---|
| Alkylierungsmittel | Cyclophosphamid<br>Busulfan<br>Ifosfamid<br>Melphalan<br>Hexamethylmelamin<br>Thiotepa<br>Chlorambucil<br>Dacarbazin<br>Carmustin | Lomustin<br>Procarbazin<br>Altretamin<br>Estramustinphosphat<br>Mechlorethamin<br>Streptozocin<br>Temozolomid<br>Semustin   |
| Platinmittel       | Cisplatin<br>Oxaliplatin<br>Spiroplatin<br>Carboxyphthalatoplatinum<br>Tetraplatin<br>Ormiplatin<br>Iproplatin                    | Carboplatin<br>ZD-0473 (AnorMED)<br>Lobaplatin (Aetema)<br>Satraplatin (Johnson<br>Matthey)<br>BBR-3464 (Hoffmann-La<br>Roche)<br>SM-11355 (Sumitomo)<br>AP-5280 (Access) |
| Antimetabolite     | Azacytidin<br>Gemcitabin  | Tomudex<br>Trimetrexate   |

|                           |   |  |
|---------------------------|---|--|
|                           | Capecitabin<br>5-Fluoruracil<br>Floxuridin<br>2-Chlordesoxyadenosin<br>6-Mercaptopurin<br>6-Thioguanin<br>Cytarabin<br>2-Fluordesoxycytidin<br>Methotrexat<br>Idatrexate  | Deoxycoformycin<br>Fludarabin<br>Pentostatin<br>Raltitrexed<br>Hydroxyharnstoff<br>Decitabin (SuperGen)<br>Clofarabin (Bioenvision)<br>Irofulven (MGI Pharma)<br>DMDC (Hoffmann-La Roche)<br>Ethinylcytidin (Taiho)  |
| Topoisomerase-Inhibitoren | Amsacrin<br>Epirubicin<br>Etoposid<br>Teniposid oder<br>Mitoxantron<br>Irinotecan (CPT-11)<br>7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin<br>Topotecan<br>Dexrazoxanet<br>(TopoTarget)<br>Pixantron (Novuspharma)<br>Rebeccamycin-Analogon<br>(Exelixis)<br>BBR-3576 (Novuspharma) | Rubitecan (SuperGen)<br>Exatecanmesylat (Daichi)<br>Quinamed (ChemGenex)<br>Gimatecan (Sigma- Tau)<br>Diflomotecan (Beaufour-Ipsen)<br>TAS-103 (Taiho)<br>Elsamitrucin (Spectrum)<br>J-107088 (Merck & Co)<br>BNP-1350 (BioNumerik)<br>CKD-602 (Chong Kun Dang)<br>KW-2170 (Kyowa Hakko) |
| Antitumor-Antibiotika     | Dactinomycin (Actinomycin D)<br>Doxorubicin (Adriamycin)<br>Deoxyrubicin<br>Valrubicin<br>Daunorubicin (Daunomycin)<br>Epirubicin<br>Therarubicin<br>Idarubicin<br>Rubidazon<br>Plicamycin<br>Porfiromycin<br>Cyanomorpholinodoxorubicin<br>Mitoxantron (Novantron)   | Amonafid<br>Azonafid<br>Anthrapyrazol<br>Oxantrazol<br>Losoantron<br>Bleomycinsulfat (Blenoxan)<br>Bleomycinsäure<br>Bleomycin A<br>Bleomycin B<br>Mitomycin C<br>MEN-10755 (Menarini)<br>GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)  |
| Antimitotische Mittel     | Paclitaxel<br>Docetaxel   | SB 408075<br>(GlaxoSmithKline)   |

|                                 |   |   |
|---------------------------------|---|---|
|                                 | Colchicin<br>Vinblastin<br>Vincristin<br>Vinorelbin<br>Vindesin<br>Dolastatin 10 (NCI)<br>Rhizoxin (Fujisawa)<br>Mivobulin (Warner-Lambert)<br>Cemadotin (BASF)<br>RPR 109881A (Aventis)<br>TXD 258 (Aventis)<br>Epothilon B (Novartis)<br>T 900607 (Tularik)<br>T 138067 (Tularik)<br>Cryptophycin 52 (Eli Lilly)<br>Vinflunin (Fabre)<br>Auristatin PE (Teikoku Hormone)<br>BMS 247550 (BMS)<br>BMS 184476 (BMS)<br>BMS 188797 (BMS)<br>Taxoprexin (Protarga) | E7010 (Abbott)<br>PG-TXL (Cell Therapeutics)<br>IDN 5109 (Bayer)<br>A 105972 (Abbott)<br>A 204197 (Abbott)<br>LU 223651 (BASF)<br>D 24851 (ASTA Medica)<br>ER-86526 (Eisai)<br>Combretastatin A4 (BMS)<br>Isohomohalichondrin-B (PharmaMar)<br>ZD 6126 (AstraZeneca)<br>PEG-Paclitaxel (Enzon)<br>AZ10992 (Asahi)<br>IDN-5109 (Indena)<br>AVLB (Prescient NeuroPharma)<br>Azaepothilon B (BMS)<br>BNP- 7787 (BioNumerik)<br>CA-4-Prodrug (OXiGENE)<br>Dolastatin-10 (NrH)<br>CA-4 (OXiGENE) |
| Aromatase-Inhibitoren           | Aminoglutethimid<br>Letrozol<br>Anastrozol<br>Formestan   | Exemestan<br>Atamestan (BioMedicines)<br>YM-511 (Yamanouchi)  |
| Thymidylatsynthase-Inhibitoren  | Pemetrexed (Eli Lilly)<br>ZD-9331 (BTG)   | Nolatrexed (Eximias)<br>CoFactor™ (BioKeys)   |
| DNA-Antagonisten                | Trabectedin (PharmaMar)<br>Glufosfamid (Baxter International)<br>Albumin + 32P (Isotope Solutions)<br>Thymectacin (NewBiotics)<br>Edotreotid (Novartis)   | Mafosfamid (Baxter International)<br>Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals)<br>O6-Benzylguanin (Paligent)   |
| Farnesyltransferase-Inhibitoren | Arglabin (NuOncology Labs)<br>lonafarnib (Schering-Plough)<br>BAY-43-9006 (Bayer)   | Tipifarnib (Johnson & Johnson)<br>Perillylalkohol (DOR BioPharma)   |
| Pumpen-                         | CBT-1 (CBA Pharma)  | Zosuquidar-Trihydrochlorid  |

|   |   |   |
|---|---|---|
| Inhibitoren   | Tariquidar (Xenova)<br>MS-209 (Schering AG)   | (Eli Lilly)<br>Biricodar-Dicitrat (Vertex)  |
| Histonacetyltransferase-Inhibitoren                                 | Tacedinalin (Pfizer)<br>SAHA (Aton Pharma)<br>MS-275 (Schering AG)  | Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan)<br>Depsipeptid (Fujisawa)  |
| Metalloproteinase-Inhibitoren<br>Ribonucleosidreduktase-Inhibitoren | Neovastat (Aeterna Laboratories)<br>Marimastat (British Biotech)<br>Galliummaltolat (Titan)<br>Triapin (Vion)   | CMT -3 (CollaGenex)<br>BMS-275291 (Celltech)<br>Tezacitabin (Aventis)<br>Didox (Molecules for Health)   |
| TNF-alpha-Agonisten/Antagonisten                                    | Virulizin (Lorus Therapeutics)<br>CDC-394 (Celgene)   | Revimid (Celgene)   |
| Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten                                  | Atrasentan (Abbot)<br>ZD-4054 (AstraZeneca)   | YM-598 (Yamanouchi)   |
| Retinsäurerezeptor-Agonisten  | Fenretinid (Johnson & Johnson)<br>LGD-1550 (Ligand)   | Alitretinoin (Ligand)   |
| Immunmodulatoren  | Interferon<br>Oncophage (Antigenics)<br>GMK (Progenics)<br>Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira)<br>CTP-37 (AVI BioPharma)<br>JRX-2 (Immuno-Rx)<br>PEP-005 (Peplin Biotech)<br>Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno)<br>Melanom-Impfstoff (CTL Immuno)<br>p21-RAS-Impfstoff (GemVax) | Dexosom-Therapie (Anosys)<br>Pentrix (Australian Cancer Technology)<br>JSF-154 (Tragen)<br>Krebsimpfstoff (Intercell)<br>Norelin (Biostar)<br>BLP-25 (Biomira)<br>MGV (Progenics)<br>I3-Alethin (Dovetail)<br>CLL-Thera (Vasogen) |
| Hormonelle und antihormonelle Mittel                                | Östrogene<br>konjugierte Östrogene<br>Ethinylöstradiol<br>Chlortrianisen<br>Idenestrol<br>Hydroxyprogesteroncaproat   | Prednison<br>Methylprednisolon<br>Prednisolon<br>Aminoglutethimid<br>Leuprolid<br>Goserelin   |

|                           |   |   |
|---------------------------|---|---|
|                           | †<br>Medroxyprogesteron<br>Testosteron<br>Testosteronpropionat<br>Fluoxymesteron<br>Methyltestosteron<br>Diethylstilbestrol<br>Megestrol<br>Tamoxifen<br>Toremofin<br>Dexamethason  | Leuporelin<br>Bicalutamid<br>Flutamid<br>Octreotid<br>Nilutamid<br>Mitotan<br>P-04 (Novogen)<br>2-Methoxyöstradiol<br>(EntreMed)<br>Arzoxifen (Eli Lilly)   |
| Photodynamische Mittel    | Talaporfin (Light Sciences)<br>Theralux<br>(Theratechnologies)<br>Motexafin-Gadolinium<br>(Pharmacyclics)   | Pd-Bacteriopheophorbid<br>(Yeda)<br>Lutetium-Texaphyrin<br>(Pharmacyclics)<br>Hypericin   |
| Tyrosinkinase-Inhibitoren | Imatinib (Novartis)<br>Leflunomid<br>(Sugen/Pharmacia)<br>ZDI839 (AstraZeneca)<br>Erlotinib (Oncogene<br>Science)<br>Canertjnib (Pfizer)<br>Squalamin (Genaera)<br>SU5416 (Pharmacia)<br>SU6668 (Pharmacia)<br>ZD4190 (AstraZeneca)<br>ZD6474 (AstraZeneca)<br>Vatalanib (Novartis)<br>PKI166 (Novartis)<br>GW2016<br>(GlaxoSmithKline)<br>EKB-509 (Wyeth)<br>EKB-569 (Wyeth) | Kahalid F (PharmaMar)<br>CEP- 701 (Cephalon)<br>CEP-751 (Cephalon)<br>MLN518 (Millenium)<br>PKC412 (Novartis)<br>Phenoxodiol O<br>Trastuzumab (Genentech)<br>C225 (ImClone)<br>rhu-Mab (Genentech)<br>MDX-H210 (Medarex)<br>2C4 (Genentech)<br>MDX-447 (Medarex)<br>ABX-EGF (Abgenix)<br>IMC-1C11 (ImClone) |
| Verschiedene Mittel       | SR-27897 (CCK-A-<br>Inhibitor, Sanofi-<br>Synthelabo)<br>Tocladesin (cyclisches-<br>AMP-Agonist, Ribapharm)<br>Alvocidib (CDK-Inhibitor,<br>Aventis)<br>CV-247 (COX-2-Inhibitor,<br>Ivy Medical)<br>P54 (COX-2-Inhibitor,<br>Phytopharm)  | BCX-1777 (PNP-Inhibitor,<br>BioCryst)<br>Ranpirnase<br>(Ribonuclease-Stimulans,<br>Alfacell)<br>Galarubicin (RNA-<br>Synthese-Inhibitor, Dong-<br>A)<br>Tirapazamin<br>(Reduktionsmittel, SRI<br>International)   |

|  |  |
|--|--|
| CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic)         | N-Acetylcystein (Reduktionsmittel, Zambon)         |
| GCS-100 (gal3-Antagonist, GlycoGenesys)              | R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibitor, Encore)       |
| G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Apton)           | 3CPA (NF-kappaB-Inhibitor, Active Biotech)         |
| Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)         | Seocalcitol (Vitamin-D-Rezeptor-Agonist, Leo)      |
| PI-88 (Heparanase-Inhibitor, Progen)                 | 131-I-TM-601 (DNA-Antagonist, TransMolecular)      |
| Tesmilifen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences)     | Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology)         |
| Histamin (Histamin-H2-Rezeptor-Agonist, Maxim)       | Minodronsäure (Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi) |
| Tiazofurin (IMPDH-Inhibitor, Ribapharm)              | Indisulam (p53-Stimulans, Eisai)                   |
| Cilengitid (Integrin-Antagonist, Merck KGaA)         | Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar)                 |
| SR-31747 (IL-1-Antagonist, Sanofi-Synthelabo)        | Rituximab (CD20-Antikörper, Genentech)             |
| CCI-779 (mTOR-Kinase-Inhibitor, Wyeth)               | Gemtuzumab (CD33-Antikörper, Wyeth Ayerst)         |
| Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)           | PG2 (Hämatopoese-Verstärker, Pharmagenesis)        |
| CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)              | Immunol™ (Triclosan-Oralspülung, Endo)             |
| AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer)                     | Triacetyluridin (Uridin-Prodrug, Wellstat)         |
| WX-UK1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor, Willex)      | SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience)      |
| PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)      | TransMID-107™ (Immunotoxin, KS Biomedix)           |
| Bortezomib (Proteasom-Inhibitor, Millennium)         | PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon)              |
| SRL-172 (T-Zell-Stimulans, SR Pharma)                | Doranidazol (Apoptose-Förderer, Pola)              |
| TLK-286 (Glutathion-S-Transferase-Inhibitor, Telik)  | CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)                |
| PT-100 (Wachstumsfaktor-Agonist, Point Therapeutics) | trans-Retinsäure (Differentiator, NIH)             |
|  | MX6 (Apoptose-Förderer, MAXIA)                     |

|                    |  |  |
|--------------------|--|--|
|                    | Midostaurin (PKC-Inhibitor, Novartis)<br>Bryostatin-1 (PKC-Stimulans, GPC Biotech)<br>CDA-II (Apoptose-Förderer, Everlife)<br>SDX-101 (Apoptose-Förderer, Salmedix)<br>Ceflatonin (Apoptose-Förderer, ChemGenex) | Apomin (Apoptose-Förderer, ILEX Oncology)<br>Urocidin (Apoptose-Förderer, Bioniche)<br>Ro-31-7453 (Apoptose-Förderer, La Roche)<br>Brostallicin (Apoptose-Förderer, Pharmacia)   |
| Alkylierungsmittel | Cyclophosphamid<br>Busulfan<br>Ifosfamid<br>Melphalan<br>Hexamethylmelamin<br>Thiotepa<br>Chlorambucil<br>Dacarbazin<br>Carmustin  | Lomustin<br>Procarbazin<br>Altretamin<br>Estramustinphosphat<br>Meclorethamin<br>Streptozocin<br>Temozolomid<br>Semustin   |
| Platinmittel       | Cisplatin<br>Oxaliplatin<br>Spiroplatin<br>Carboxyphthalatoplatinum<br>Tetraplatin<br>Ormiplatin<br>Iproplatin   | Carboplatin<br>ZD-0473 (AnorMED)<br>Lobaplatin (Aetema)<br>Satraplatin (Johnson Matthey)<br>BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)<br>SM-11355 (Sumitomo)<br>AP-5280 (Access)  |
| Antimetabolite     | Azacytidin<br>Gemcitabin<br>Capecitabin<br>5-Fluoruracil<br>Floxuridin<br>2-Chlordesoxyadenosin<br>6-Mercaptopurin<br>6-Thioguanin<br>Cytarabin<br>2-Fluordesoxycytidin<br>Methotrexat<br>Idatrexate             | Tomudex<br>Trimetrexate<br>Deoxycoformycin<br>Fludarabin<br>Pentostatin<br>Raltitrexed<br>Hydroxyharnstoff<br>Decitabin (SuperGen)<br>Clofarabin (Bioenvision)<br>Irofulven (MGI Pharma)<br>DMDC (Hoffmann-La Roche)<br>Ethinylcytidin (Taiho) |



|                           |  |   |
|---------------------------|--|---|
| Topoisomerase-Inhibitoren | Amsacrin<br>Epirubicin<br>Etoposid<br>Teniposid oder<br>Mitoxantron<br>Irinotecan (CPT-11)<br>7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin<br>Topotecan<br>Dexrazoxanet (TopoTarget)<br>Pixantron (Novuspharmna)<br>Rebeccamycin-Analogon (Exelixis)<br>BBR-3576 (Novuspharmna)    | Rubitecan (SuperGen)<br>Exatecanmesylat (Daiichi)<br>Quinamed (ChemGenex)<br>Gimatecan (Sigma- Tau)<br>Diflomotecan (Beaufour-Ipsen)<br>TAS-103 (Taiho)<br>Elsamitrucin (Spectrum)<br>J-107088 (Merck & Co)<br>BNP-1350 (BioNumerik)<br>CKD-602 (Chong Kun Dang)<br>KW-2170 (Kyowa Hakko) |
| Antitumor-Antibiotika     | Dactinomycin (Actinomycin D)<br>Doxorubicin (Adriamycin)<br>Deoxyrubicin<br>Valrubicin<br>Daunorubicin (Daunomycin)<br>Epirubicin<br>Therarubicin<br>Idarubicin<br>Rubidazon<br>Plicamycinp<br>Porfiromycin<br>Cyanomorpholinodoxorubicin<br>Mitoxantron (Novantron) | Amonafid<br>Azonafid<br>Anthrapyrazol<br>Oxantrazol<br>Losoxantron<br>Bleomycinsulfat (Blenoxan)<br>Bleomycinsäure<br>Bleomycin A<br>Bleomycin B<br>Mitomycin C<br>MEN-10755 (Menarini)<br>GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)  |

|                                 |  |   |
|---------------------------------|--|---|
| Antimitotische Mittel           | Paclitaxel<br>Docetaxel<br>Colchicin<br>Vinblastin<br>Vincristin<br>Vinorelbin<br>Vindesin<br>Dolastatin 10 (NCI)<br>Rhizoxin (Fujisawa)<br>Mivobulin (Warner-Lambert)<br>Cemadotin (BASF)<br>RPR 109881A (Aventis)<br>TXD 258 (Aventis)<br>Epothilon B (Novartis)<br>T 900607 (Tularik)<br>T 138067 (Tularik)<br>Cryptophycin 52 (Eli Lilly)<br>Vinflunin (Fabre)<br>Auristatin PE (Teikoku Hormone)<br>BMS 247550 (BMS)<br>BMS 184476 (BMS)<br>BMS 188797 (BMS)<br>Taxoprexin (Protarga) | SB 408075<br>(GlaxoSmithKline)<br>E7010 (Abbott)<br>PG-TXL (Cell Therapeutics)<br>IDN 5109 (Bayer)<br>A 105972 (Abbott)<br>A 204197 (Abbott)<br>LU 223651 (BASF)<br>D 24851 (ASTA Medica)<br>ER-86526 (Eisai)<br>Combretastatin A4 (BMS)<br>Isohomohalichondrin-B (PharmaMar)<br>ZD 6126 (AstraZeneca)<br>PEG-Paclitaxel (Enzon)<br>AZ10992 (Asahi)<br>IDN-5109 (Indena)<br>AVLB (Prescient NeuroPharma)<br>Azaepothilon B (BMS)<br>BNP- 7787 (BioNumerik)<br>CA-4-Prodrug (OXiGENE)<br>Dolastatin-10 (NrH)<br>CA-4 (OXiGENE) |
| Aromatase-Inhibitoren           | Aminoglutethimid<br>Letrozol<br>Anastrozol<br>Formestan  | Exemestan<br>Atamestan (BioMedicines)<br>YM-511 (Yamanouchi)  |
| Thymidylatsynthase-Inhibitoren  | Pemetrexed (Eli Lilly)<br>ZD-9331 (BTG)  | Nolatrexed (Eximias)<br>CoFactor™ (BioKeys)   |
| DNA-Antagonisten                | Trabectedin (PharmaMar)<br>Glufosfamid (Baxter International)<br>Albumin + 32P (Isotope Solutions)<br>Thymectacin (NewBiotics)<br>Edotreotid (Novartis)  | Mafosfamid (Baxter International)<br>Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals)<br>O6-Benzylguanin (Paligent)   |
| Farnesyltransferase-Inhibitoren | Arglabin (NuOncology Labs)<br>lonafarnib (Schering-Plough)<br>BAY-43-9006 (Bayer)  | Tipifarnib (Johnson & Johnson)<br>Perillylalkohol (DOR BioPharma)   |

|   |   |   |
|---|---|---|
| Pumpen-Inhibitoren  | CBT-1 (CBA Pharma)<br>Tariquidar (Xenova)<br>MS-209 (Schering AG)   | Zosuquidar-Trihydrochlorid (Eli Lilly)<br>Biricodar-Dicitrat (Vertex)   |
| Histonacetyltransferase-Inhibitoren                                 | Tacedinalin (Pfizer)<br>SAHA (Aton Pharma)<br>MS-275 (Schering AG)  | Pivaloyloxymethylbutyrat (Titan)<br>Depsipeptid (Fujisawa)  |
| Metalloproteinase-Inhibitoren<br>Ribonucleosidreduktase-Inhibitoren | Neovastat (Aeterna Laboratories)<br>Marimastat (British Biotech)<br>Galliummaltolat (Titan)<br>Triapin (Vion)   | CMT -3 (CollaGenex)<br>BMS-275291 (Celltech)<br>Tezacitabin (Aventis)<br>Didox (Molecules for Health)   |
| TNF-alpha-Agonisten/Antagonisten                                    | Virulizin (Lorus Therapeutics)<br>CDC-394 (Celgene)   | Revimid (Celgene)   |
| Endothelin-A-Rezeptor-Antagonisten                                  | Atrasentan (Abbot)<br>ZD-4054 (AstraZeneca)   | YM-598 (Yamanouchi)   |
| Retinsäurerezeptor-Agonisten  | Fenretinid (Johnson & Johnson)<br>LGD-1550 (Ligand)   | Alitretinoin (Ligand)   |
| Immunmodulatorien   | Interferon<br>Oncophage (Antigenics)<br>GMK (Progenics)<br>Adenokarzinom-Impfstoff (Biomira)<br>CTP-37 (AVI BioPharma)<br>JRX-2 (Immuno-Rx)<br>PEP-005 (Peplin Biotech)<br>Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno)<br>Melanom-Impfstoff (CTL Immuno)<br>p21-RAS-Impfstoff (GemVax) | Dexosom-Therapie (Anosys)<br>Pentrix (Australian Cancer Technology)<br>JSF-154 (Tragen)<br>Krebsimpfstoff (Intercell)<br>Norelin (Biostar)<br>BLP-25 (Biomira)<br>MGV (Progenics)<br>I3-Alethin (Dovetail)<br>CLL-Thera (Vasogen) |

|                                      |   |   |
|--------------------------------------|---|---|
| Hormonelle und antihormonelle Mittel | Östrogene<br>konjugierte Östrogene<br>Ethinylöstradiol<br>Chlortrianisen<br>Idenestrol<br>Hydroxyprogesteroncaproat<br>Medroxyprogesteron<br>Testosteron<br>Testosteronpropionat<br>Fluoxymesteron<br>Methyltestosteron<br>Diethylstilbestrol<br>Megestrol<br>Tamoxifen<br>Toremofin<br>Dexamethason  | Prednison<br>Methylprednisolon<br>Prednisolon<br>Aminoglutethimid<br>Leuprolid<br>Goserelin<br>Leuporelin<br>Bicalutamid<br>Flutamid<br>Octreotid<br>Nilutamid<br>Mitotan<br>P-04 (Novogen)<br>2-Methoxyöstradiol<br>(EntreMed)<br>Arzoxifen (Eli Lilly)  |
| Photodynamische Mittel               | Talaporfin (Light Sciences)<br>Theralux<br>(Theratechnologies)<br>Motexafin-Gadolinium<br>(Pharmacyclics)   | Pd-Bacteriopheophorbid<br>(Yeda)<br>Lutetium-Texaphyrin<br>(Pharmacyclics)<br>Hypericin   |
| Tyrosinkinase-Inhibitoren            | Imatinib (Novartis)<br>Leflunomid<br>(Sugen/Pharmacia)<br>ZD1839 (AstraZeneca)<br>Erlotinib (Oncogene<br>Science)<br>Canertinib (Pfizer)<br>Squalamin (Genaera)<br>SU5416 (Pharmacia)<br>SU6668 (Pharmacia)<br>ZD4190 (AstraZeneca)<br>ZD6474 (AstraZeneca)<br>Vatalanib (Novartis)<br>PKI166 (Novartis)<br>GW2016<br>(GlaxoSmithKline)<br>EKB-509 (Wyeth)<br>EKB-569 (Wyeth) | Kahalid F (PharmaMar)<br>CEP- 701 (Cephalon)<br>CEP-751 (Cephalon)<br>MLN518 (Millenium)<br>PKC412 (Novartis)<br>Phenoxodiol O<br>Trastuzumab (Genentech)<br>C225 (ImClone)<br>rhu-Mab (Genentech)<br>MDX-H210 (Medarex)<br>2C4 (Genentech)<br>MDX-447 (Medarex)<br>ABX-EGF (Abgenix)<br>IMC-1C11 (ImClone) |
| Verschiedene Mittel                  | SR-27897 (CCK-A-<br>Inhibitor, Sanofi-<br>Synthelabo)<br>Tocladesin (cyclisches-  | BCX-1777 (PNP-Inhibitor,<br>BioCryst)<br>Ranpirnase (Ribonuclease-<br>Stimulans, Alfacell)  |

|  |   |
|--|---|
| AMP-Agonist, Ribapharm)                          | Galarubicin (RNA-                             |
| Alvocidib (CDK-Inhibitor, Aventis)               | Synthese-Inhibitor, Dong-A)                   |
| CV-247 (COX-2-Inhibitor, Ivy Medical)            | Tirapazamin                                   |
| P54 (COX-2-Inhibitor, Phytopharm)                | (Reduktionsmittel, SRI International)         |
| CapCell™ (CYP450-Stimulans, Bavarian Nordic)     | N-Acetylcystein                               |
| GCS-100 (gal3-Antagonist, GlycoGenesys)          | (Reduktionsmittel, Zambon)                    |
| G17DT-Immunogen (Gastrin-Inhibitor, Aphton)      | R-Flurbiprofen (NF-kappaB-Inhibitor, Encore)  |
| Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)     | 3CPA (NF-kappaB-Inhibitor, Active Biotech)    |
| PI-88 (Heparanase-Inhibitor, Progen)             | Seocalcitol (Vitamin-D-Rezeptor-Agonist, Leo) |
| Tesmilifen (Histamin-Antagonist, YM BioSciences) | 131-I-TM-601 (DNA-Antagonist, TransMolecular) |
| Histamin (Histamin-H2-Rezeptor-Agonist, Maxim)   | Eflornithin (ODC-Inhibitor, ILEX Oncology)    |
| Tiazofurin (IMPDH-Inhibitor, Ribapharm)          | Minodronsäure                                 |
| Cilengitid (Integrin-Antagonist, Merck KGaA)     | (Osteoclasten-Inhibitor, Yamanouchi)          |
| SR-31747 (IL-1-Antagonist, Sanofi-Synthelabo)    | Indisulam (p53-Stimulans, Eisai)              |
| CCI-779 (mTOR-Kinase-Inhibitor, Wyeth)           | Aplidin (PPT-Inhibitor, PharmaMar)            |
| Exisulind (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)       | Rituximab (CD20-Antikörper, Genentech)        |
| CP-461 (PDE-V-Inhibitor, Cell Pathways)          | Gemtuzumab (CD33-Antikörper, Wyeth Ayerst)    |
| AG-2037 (GART-Inhibitor, Pfizer)                 | PG2 (Hämatopoese-Verstärker, Pharmagenesis)   |
| WX-UK1   | Immunol™ (Triclosan-Oralspülung, Endo)        |
| (Plasminogenaktivator-Inhibitor, Willex)         | Triacetyluridin (Uridin-Prodrug, Wellstat)    |
| PBI-1402 (PMN-Stimulans, ProMetic LifeSciences)  | SN-4071 (Sarkom-Mittel, Signature BioScience) |
| Bortezomib (Proteasom-                           | TransMID-107™                                 |
|  | (Immunotoxin, KS Biomedix)                    |
|  | PCK-3145 (Apoptose-Förderer, Procyon)         |
|  | Doranidazol (Apoptose-Förderer, Pola)         |
|  | CHS-828 (cytotoxisches Mittel, Leo)           |

|   |  |
|---|--|
| Inhibitor, Millennium)<br>SRL-172 (T-Zell-<br>Stimulans, SR Pharma)<br>TLK-286 (Glutathion-S-<br>Transferase-Inhibitor,<br>Telik)<br>PT-100<br>(Wachstumsfaktor-<br>Agonist, Point<br>Therapeutics)<br>Midostaurin (PKC-<br>Inhibitor, Novartis)<br>Bryostatin-1 (PKC-<br>Stimulans, GPC Biotech)<br>CDA-II (Apoptose-<br>Förderer, Everlife)<br>SDX-101 (Apoptose-<br>Förderer, Salmedix)<br>Ceflatonin (Apoptose-<br>Förderer, ChemGenex) | trans-Retinsäure<br>(Differentiator, NIH)<br>MX6 (Apoptose-Förderer,<br>MAXIA)<br>Apomin (Apoptose-<br>Förderer, ILEX Oncology)<br>Urocidin (Apoptose-<br>Förderer, Bioniche)<br>Ro-31-7453 (Apoptose-<br>Förderer, La Roche)<br>Brostallicin (Apoptose-<br>Förderer, Pharmacia) |
|---|--|

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I mit den mit bekannten Antikrebsmitteln kombiniert:

Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden:

Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, Zytotoxika, antiproliferative Mittel, Prenyl-Proteintransferasehemmer, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, HIV-Protease-Hemmer, Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie weitere Angiogenesehemmer. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie. Die synergistischen Wirkungen der Hemmung des VEGF in Kombination mit Radiotherapie sind in der Fachwelt beschrieben worden (siehe WO 00/61186).

„Östrogenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Östrogen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Östrogenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen, LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyloxy)]phenyl]-2H-1-

benzopyran-3-yl]phenyl-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH646, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

„Androgenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 5 $\alpha$ -Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

„Retinoidrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure,  $\alpha$ -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

„Zytotoxika“ bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmyose hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrosefaktoren, interkalierende Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-Hemmer.

Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertene, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid, Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Proflomycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis- $\mu$ -(hexan-1,6-diamin)- $\mu$ -[diamin-platin(II)]bis-[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin, Idarubicin, Daunorubicin, Bisantrone, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-

desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid, MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridinyl-4-methylsulfonyl-daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesin-sulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincal leukoblastin, Docetaxol, Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin, RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258 und BMS188797.

Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin, Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrrazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylen-dioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]-acridin-6-on, N-[1-[2-(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethyl-amino)-ethyl)acridin-4-carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und Dimesna.

Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001,



sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabinoctofosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-manno-heptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinasidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Fluorouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-yllessigsäureester, Swainsonin, Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehydthiosemicarbazon. Die „antiproliferativen Mittel“ beinhalten auch andere monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den „Angiogenese-Hemmern“ angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 6,069,134).

Insbesondere bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Behandlung und Prophylaxe von Tumorerkrankungen.

Der Tumor ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopfs und/oder der Lunge.

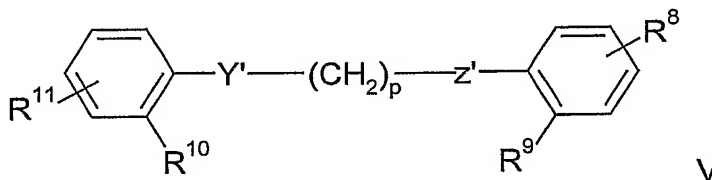
Der Tumor ist weiterhin vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome, Kolonkarzinom und Brustkarzinom.

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung zur Behandlung eines Tumors des Blut- und Immunsystems, vorzugsweise zur Behandlung eines Tumors ausgewählt aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie.

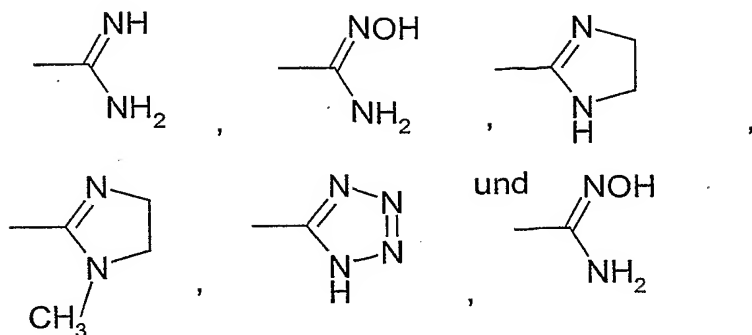
Die Erfindung umfasst auch ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten, der ein Neoplasma, wie einen Krebs, hat, durch Verabreichung

a) einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I:

b) und einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel V oder deren Säure-Additionssalze, insbesondere Hydrochloride:



worin Y' und Z' jeweils unabhängig voneinander O oder N bedeuten, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils unabhängig voneinander H, OH, Halogen, OC1-10-Alkyl, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> oder NH<sub>2</sub> bedeuten, n eine ganze Zahl zwischen 2 und 6, jeweils einschließlich, bedeutet und R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> jeweils unabhängig voneinander vorzugsweise an der meta- oder para-Position stehen und aus der Gruppe:



ausgewählt sind, wobei die erste und die zweite Verbindung gleichzeitig oder innerhalb von 14 Tagen voneinander in Mengen verabreicht werden, die ausreichen, um das Wachstum des Neoplasmas zu hemmen.

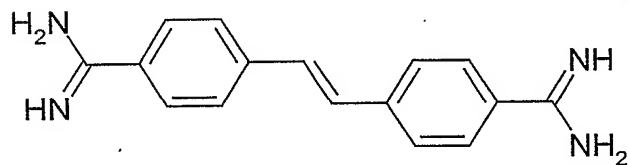
Die Kombination der Verbindungen der Formel I mit den Verbindungen der Formels V und anderer Pentamedin-Analoga führt zu einer synergistischen Wirkung bei der Hemmung von Neoplasien. Kombinationen enthaltend die Verbindungen der Formel V sind z.B. in WO 02058684 erwähnt.

Der Wirkungsmechanismus von Pentamidin oder seiner Derivate ist derzeit nicht eindeutig geklärt: Pentamidin oder seine Derivate hat offenbar pleiotrope Wirkungen, da es zu einer Abnahme von DNA-, RNA- und Protein-Synthese führt. Vor kurzem wurde beschrieben, dass Pentamidin ein leistungsfähiger Hemmstoff von PRL1-, -2- und 3-Phosphatasen (Pathak et al., 2002) und Tyrosinphosphatasen ist, und ihre Überexpression geht mit neoplastischen bösartigen Tumoren beim Menschen einher. Andererseits wurde beschrieben, dass Pentamidin ein Arzneimittel ist, das an die kleine DNA-Furche bindet (Puckowska et al., 2004) und das seine Wirkung über die Störung der Genexpression und/oder DNA-Synthese ausüben kann.

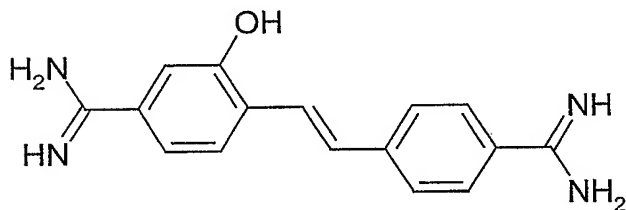
Die beigefügten Experimente zeigen, dass:

- sowohl Pentamidin als auch die Verbindungen der Formel I Zellen im G2/M-Zellzyklus aufhalten.
- die Kombination von Pentamidin und Verbindungen der Formel I additive bis synergistische Wirkungen auf die Zellproliferation haben.

Andere geeignete Pentamidin-Analoga umfassen Stilbamidin (G-1) und Hydroxystilbamidin (G-2) und ihre Indolanaloga (z.B. G-3):

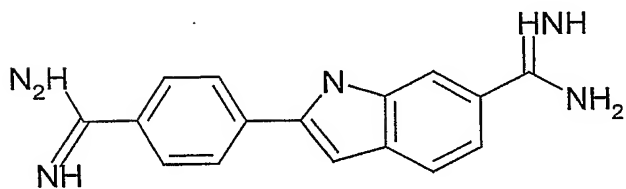


(G-1)



(G-2)

und



(G-3)

Jede Amidineinheit kann unabhängig voneinander durch eine der Einheiten ersetzt werden, die vorstehend für R<sup>8</sup> und R<sup>11</sup> definiert sind. Wie im Fall der Benzimidazole und Pentamidine, eignen sich auch Salze von Stilbamidin,

Hydroxystilbamidin und ihren Indolderivaten für das erfindungsgemäße Verfahren. Bevorzugte Salze umfassen zum Beispiel Dihydrochlorid- und Methansulfonatsalze.

Noch andere Analoga sind diejenigen, die unter eine Formel fallen, die in einem der U.S.-Patente Nr. 5,428,051, 5,521,189, 5,602,172, 5,643,935, 5,723,495, 5,843,980, 6,172,104 und 6,326,395 oder der U.S.-Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnr. US 2002/0019437 A1 bereitgestellt werden, die jeweils in ihrer Gesamtheit durch Bezugsname aufgenommen sind. Beispielhafte Analoga umfassen 1,5-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)pentan, 1,3-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)propan, 1,3-Bis-(2'-methoxy-4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)propan, 1,4-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)butan, 1,5-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)pentan, 1,4-Bis-(4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)butan, 1,3-Bis-(4'-(4-hydroxyamidino)phenoxy)propan, 1,3-Bis-(2'-methoxy-4'-(N-hydroxyamidino)phenoxy)propan, 2,5-Bis-[4-amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-amidinophenyl]furan-bis-amidoxim, 2,5-Bis-[4-amidinophenyl]furan-bis-O-methylamidoxim, 2,5-Bis-[4-amidinophenyl]furan-bis-O-ethylamidoxim, 2,8-Diamidinodibenzothiophen, 2,8-Bis-(N-isopropylamidino)carbazol, 2,8-Bis-(N-hydroxyamidino)carbazol, 2,8-Bis-(2-imidazolinyldibenzothiophen, 2,8-Bis-(2-imidazolinyldibenzothiophen, 3,7-Diamidinodibenzothiophen, 3,7-Bis-(N-isopropylamidino)dibenzothiophen, 3,7-Bis-(N-hydroxyamidino)dibenzothiophen, 3,7-Diaminodibenzothiophen, 3,7-Dibromdibenzothiophen, 3,7-Dicyanodibenzothiophen, 2,8-Diamidinodibenzofuran, 2,8-Di-(2-imidazolinyldibenzofuran, 2,8-Di-(N-isopropylamidino)dibenzofuran, 2,8-Di-(N-hydroxylamidino)dibenzofuran, 3,7-Di-(2-imidazolinyldibenzofuran, 3,7-Di-(isopropylamidino)dibenzofuran, 3,7-Di-(A-hydroxylamidino)dibenzofuran, 2,8-Dicyanodibenzofuran, 4,4'-Dibrom-2,2'-dinitrobiphenyl, 2-Methoxy-2'-nitro-4,4'-dibrombiphenyl, 2-Methoxy-2'-amino-4,4'-dibrombiphenyl, 3,7-Dibromdibenzofuran, 3,7-Dicyanodibenzofuran, 2,5-Bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)pyrrol, 2,5-Bis-[5-(2-

imidazoliny]-2-benzimidazolyl]pyrrol, 2,6-Bis-[5-(2-imidazoliny)-2-benzimidazolyl]pyridin, 1-Methyl-2,5-bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)pyrrol, 1-Methyl-2,5-bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]pyrrol, 1-Methyl-2,5-bis-[5-(1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl)-2-benzimidazolyl]pyrrol, 2,6-Bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)pyridin, 2,6-Bis-[5-(1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl)-2-benzimidazolyl]pyridin, 2,5-Bis-(5-amidino-2-benzimidazolyl)furan, 2,5-Bis-[5-(2-imidazoliny)-2-benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis-(5-N-isopropylamidino-2-benzimidazolyl)furan, 2,5-Bis-(4-guanylphenyl)furan, 2,5-Bis(4-guanylphenyl)-3,4-dimethylfuran, 2,5-Di-p-[2-(3,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(2-imidazoliny)phenyl]furan, 2,5-[Bis-{4-(2-tetrahydropyrimidinyl)}phenyl]-p-(tolylloxy)furan, 2,5-[Bis-{4-(2-imidazoliny)}phenyl]-3-p-(tolylloxy)furan, 2,5-Bis-[4-[5-(N-2-aminoethylamido)benzimidazol-2-yl]phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-benzimidazol-2-yl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diazepin-2-yl)phenyl]furan, 2,5-Bis-(4-N,N-dimethylcarboxhydrazidphenyl)furan, 2,5-Bis-[4-[2-(N-2-hydroxyethyl)imidazoliny]phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-isopropylamidino)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-[3-(dimethylaminopropyl)amidino]phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-[N-(3-aminopropyl)amidino]phenyl]furan, 2,5-Bis-[2-(imidazoliny)phenyl]-3,4-bis-(methoxymethyl)furan, 2,5-Bis-[4-N-(dimethylaminoethyl)guanyl]-phenylfuran, 2,5-Bis-[4-[(N-2-hydroxyethyl)guanyl]-phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-N-(cyclopropylguanyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N,N-diethylaminopropyl)-guanyl]phenylfuran, 2,5-Bis-[4-[2-(N-ethylimidazoliny)]phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-[N-(3-pentylguanyl)]]phenylfuran, 2,5-Bis-[4-(2-imidazoliny)phenyl]-3-methoxyfuran, 2,5-Bis-[4-(N-isopropylamidino)phenyl]-3-methylfuran, Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]methan, Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]methan, 1,2-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]ethan, 1,2-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]ethan, 1,3-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]propan, 1,3-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]propan, 1,4-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]propan, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]butan, 1,8-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]octan, trans-1,2-Bis-[5-amidino-2-

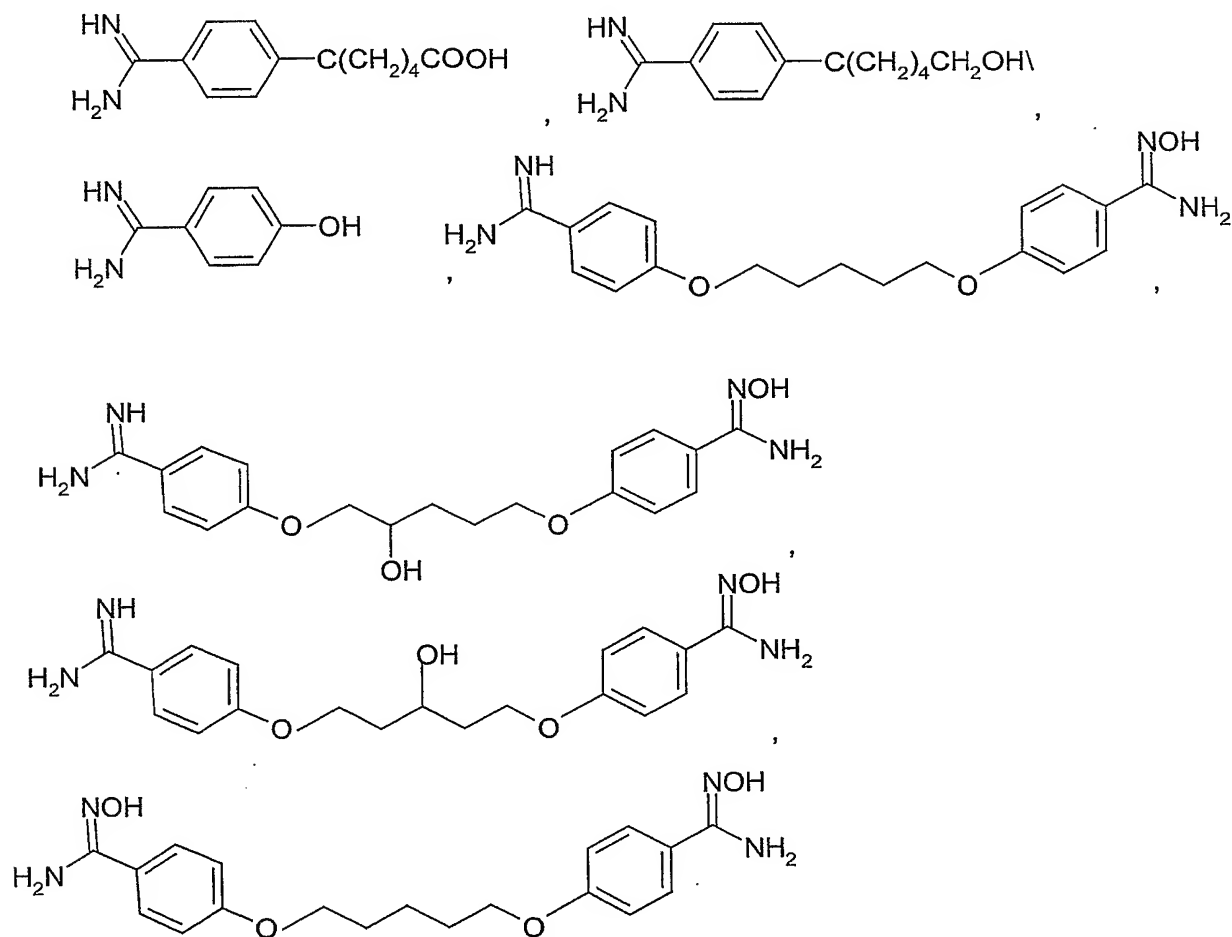
benzimidazolyl]ethen, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-1-buten, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-2-buten, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-1-methylbutan, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-2-ethylbutan, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-1-methyl-1-buten, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-2,3-diethyl-2-buten, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-1,3-butadien, 1,4-Bis-[5-(2-imidazolyl)-2-benzimidazolyl]-2-methyl-1,3-butadien, Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]methan, 1,2-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]ethan, 1,3-Bis-[5-amidino-2-benzimidazolyl]propan, 1,3-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]propan, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]butan, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-1-buten, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-2-buten, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-1-methylbutan, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-2-ethylbutan, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-1-methyl-1-buten, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-2,3-diethyl-2-buten, 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-1,3-butadien und 1,4-Bis-[5-(2-pyrimidyl)-2-benzimidazolyl]-2-methyl-1,3-butadien, 2,4-Bis-(4-guanylphenyl)pyrimidin, 2,4-Bis-(4-imidazolin-2-yl)pyrimidin, 2,4-Bis-[(tetrahydropyrimidinyl-2-yl)phenyl]pyrimidin, 2-(4-[N-i-Propylguanyl]phenyl)-4-(2-methoxy-4-[N-i-propylguanyl]phenyl)pyrimidin, 4-(N-Cyclopentylamidino)-1,2-phenylendiamin, 2,5-Bis-[2-(5-amidino)benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)-benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)-benzimidazolyl]furan, 2,5-Bis[2-(5-amidino)benzimidazolyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazolyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)-benzimidazolyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)-benzimidazolyl]pyrrol, 1-Methyl-2,5-bis-[2-(5-amidino)benzimidazolyl]pyrrol, 2,5-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazolyl]-1-methylpyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)benzimidazolyl]-1-methylpyrrol, 2,5-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)benzimidazolyl]thiophen, 2,6-Bis-[2-{5-(2-imidazolino)}benzimidazolyl]pyridin, 2,6-Bis-[2-(5-amidino)benzimidazolyl]-pyridin, 4,4'-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)benzimidazolyl]-1,2-diphenylethan,

4,4'-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)benzimidazol]-2,5-diphenylfuran, 2,5-Bis-[2-(5-amidino)benzimidazol]benzo-[b]-furan, 2,5-Bis-[2-(5-N-cyclopentylamidino)benzimidazol]benzo-[b]-furan, 2,7-Bis-[2-(5-N-isopropylamidino)benzimidazol]fluor, 2,5-Bis-[4-(3-(N-morpholinopropyl)-carbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(2-N,N-dimethylaminoethylcarbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(3-N,N-dimethylaminopropylcarbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(3-N-methyl-3-N-phenylaminopropylcarbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(3-N,N8,N11-trimethylaminopropylcarbamoyl)phenyl]furan, 2,5-Bis-[3-amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[3-(N-isopropylamidino)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[3-[(N-(2-dimethylaminoethyl)amidino)phenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-2,2,2-trichlorethoxycarbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-thioethylcarbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-benzoyloxycarbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-phenoxy carbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-(4-fluor)-phenoxy carbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(N-(4-methoxy)phenoxy carbonyl)amidinophenyl]furan, 2,5-Bis-[4-(1-acetoxyethoxycarbonyl)amidinophenyl]furan und 2,5-Bis-[4-(N-(3-fluor)phenoxy carbonyl)amidinophenyl]furan. Verfahren zur Herstellung einer der vorstehenden Verbindungen sind in den U.S.-Patenten Nr. 5,428,051, 5,521,189, 5,602,172, 5,643,935, 5,723,495, 5,843,980, 6,172,104 und 6,326,395 oder der US-Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnr. US 2002/0019437 A1 beschrieben.

Pentamidin-Metabolite eignen sich ebenfalls in der erfindungsgemäßen antiproliferativen Kombination. Pentamidin wird im Körper schnell zu mindestens sieben primären Metaboliten metabolisiert. Einige dieser Metabolite haben eine oder mehrere Wirkungen mit Pentamidin gemeinsam. Pentamidin-Metabolite weisen eine antiproliferative Wirkung auf, wenn sie mit einem Benzimidazol oder einem Analogon davon kombiniert werden.



Sieben Pentamidin-Analoga sind nachstehend gezeigt.



Die erfindungsgemäßen Kombinationen von Verbindungen der Formel I und Formel V oder deren Analoga und seiner Metaboliten eignen sich zur Behandlung von Neoplasmen. Eine Kombinationstherapie kann allein oder in Verbindung mit einer anderen Therapie (z.B. Operation, Bestrahlung, Chemotherapie, biologische Therapie) durchgeführt werden. Zusätzlich kann eine Person, deren Risiko, ein Neoplasma zu entwickeln, größer ist, (z.B. jemand, der genetisch prädisponiert ist, oder jemand, der zuvor ein Neoplasma hatte) eine prophylaktische Behandlung erhalten, um die Neoplasmaabildung zu hemmen oder zu verzögern.

Die Kombination der kinesin-ATPase Eg5/KSP mit den Verbindungen der Formel V, Pentamidin, seine Analoga und /der seiner Metaboliten ist ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

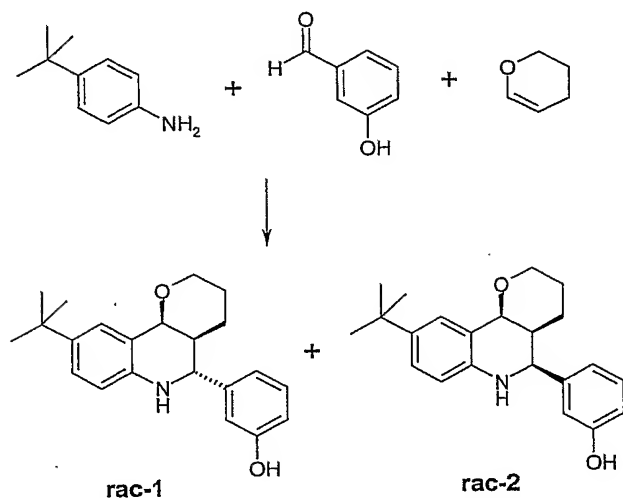
Die Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung jeder Verbindung der Kombination kann unabhängig gesteuert werden. Zum Beispiel kann eine Verbindung dreimal täglich oral verabreicht werden, während die zweite Verbindung einmal pro Tag intramuskulär verabreicht werden kann. Die Verbindungen können auch zusammen formuliert werden, so dass eine Verabreichung beiden Verbindungen zuführt.

Die erfindungsgemäßen antiproliferativen Kombinationen können auch als Komponenten eines pharmazeutischen Pakets bereitgestellt werden. Die zwei Arzneimittel können zusammen oder getrennt und in einzelnen Dosierungsmengen formuliert werden.

Unter einem anderen Aspekt umfasst die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten, der ein Neoplasma, wie einen Krebs, hat, durch Verabreichung einer Verbindung der Formel (I) und (V) in Kombination mit einem antiproliferativen Mittel. Geeignete antiproliferative Mittel umfassen die in Tabelle 1 bereitgestellten.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet „übliche Aufarbeitung“: Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$

FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M+H)^+$ ESI (Electrospray Ionization)  $(M+H)^+$ APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization – mass spectrometry)  
 $(M+H)^+$ Beispiel 1

## a. Umsetzung in Gegenwart von Trifluoressigsäure (TFA)

Die Lösung des TFA-Salzes von 4-*tert.*-Butylanilin in Acetonitril (4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol) wurde in Acetonitril (4 mL) aufgenommen, auf 0°C abgekühlt und TFA (0.38 g, 3.35 mmol) langsam unter Rühren zugefügt) wurde schnell zu einer auf 0°C gekühltem Lösung aus 3-Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol) und 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.28 g, 3.35 mmol) in Acetonitril (2 mL) gegeben und weitere 60 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgetrennt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (620 mg, 1.84 mmol, 55 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung im Verhältnis 13:1 herausstellte.

Zur Auftrennung der *cis/trans*-Isomeren wurde der Feststoff in 0.1 N HCl in Isopropanol (20 mL) aufgenommen, jeweils 100 mL Diethylether und Cyclohexan zugegeben und über Nacht bei 4°C kristallisiert. Der farblose Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Diethylether gewaschen und getrocknet. 570 mg (1.52 mmol) der farblosen Verbindung rac-1 Hydrochlorid konnten gewonnen werden. Die Mutterlauge wurde zur Trockne einrotiert und das *cis*-Isomer säulenchromatographisch aufgereinigt und ins Hydrochlorid überführt (70 mg, 0.19 mmol eines farblosen Feststoffes).

Kleinere Mengen an rac-1 und rac-2 wurden über chirale HPLC (2x Chiralpak AD 20µm, Eluent: Methanol) in die entsprechende Enantiomere aufgetrennt und erneut in die Hydrochloride überführt.

b. Umsetzung in Gegenwart von Hexafluorisopropanol (HFIP)

Um höhere Ausbeuten des *cis*-Isomers zu erhalten, wurde anstelle von TFA Hexafluorisopropanol (HFIP) eingesetzt.

4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol), 3-Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol) und 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.28 g, 3.35 mmol) wurden in Acetonitril (1 mL) gelöst, bei RT HFIP (0.56 g, 3.35 mmol) zugetropft und weitere 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgetrennt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (485 mg, 1.44 mmol, 43 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung im Verhältnis 1:1.6 herausstellte. Eine Auftrennung der Isomere erfolgte wie unter a.) beschrieben.

c. Umsetzung in Gegenwart von Bismut(III)chlorid

Zu einer Suspension von BiCl<sub>3</sub> (0.21 g, 0.67 mmol) und wasserfreiem Natriumsulfat (0.40 g) in Acetonitril (2 mL) wurden bei RT 3-

Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol) und 4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol) jeweils gelöst in Acetonitril (1 mL) zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Dann wurde 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.28 g, 3.35 mmol) bei RT zugetropft und weitere 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (850 mg, 2.51 mmol, 75 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung im Verhältnis 1:1.1 herausstellte. Eine Auftrennung der Isomere erfolgte wie unter a.) beschrieben.

d. Umsetzung in Gegenwart von Ytterbium(III)triflat

Zu einer Suspension von Yb(OTf)<sub>3</sub> (0.42 g, 0.67 mmol) und wasserfreiem Natriumsulfat (0.40 g) in Acetonitril (2 mL) wurden bei RT 3-Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol) und 4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol) jeweils gelöst in Acetonitril (1 mL) zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Dann wurde 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.28 g, 3.35 mmol) bei RT zugetropft und weitere 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (780 mg, 2.31 mmol, 69 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung im Verhältnis 1:1.3 herausstellte. Eine Auftrennung der Isomere erfolgte wie unter a.) beschrieben.

e. Umsetzung in Gegenwart von Scandium(III)triflat

Zu einer Suspension von Sc(OTf)<sub>3</sub> (0.33 g, 0.67 mmol) und wasserfreiem Natriumsulfat (0.40 g) in Acetonitril (2 mL) wurden bei RT 3-Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol) und 4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol) jeweils gelöst in Acetonitril (1 mL) zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Dann wurde 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.28 g, 3.35 mmol) bei RT

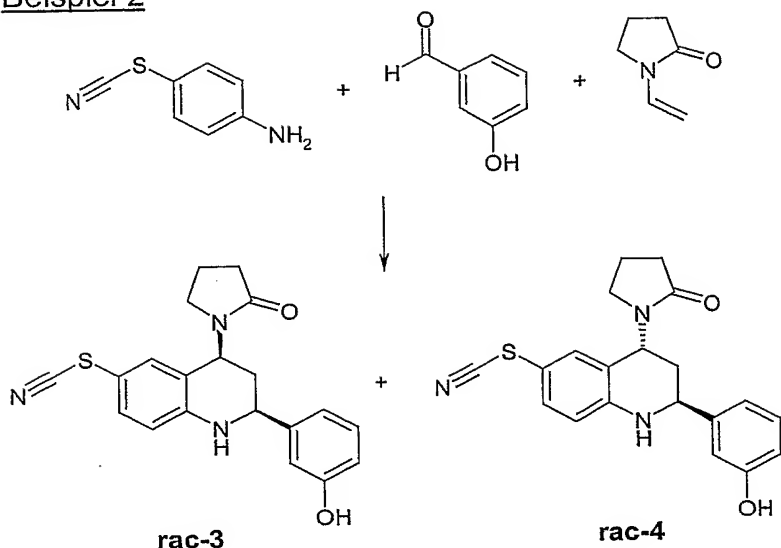
zugetropft und weitere 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (620 mg, 1.84 mmol, 55 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung herausstellte.

Eine Auftrennung der Isomere erfolgte wie unter a.) beschrieben.

f. Umsetzung in Gegenwart von Ammoniumcer(IV)nitrate (CAN)

Zu einer Lösung von 3-Hydroxybenzaldehyd (0.41 g, 3.35 mmol), 4-*tert.*-Butylanilin (0.50 g, 3.35 mmol) und 3,4-Dihydro-2H-pyran (0.28 g, 3.35 mmol) in Acetonitril (10 mL) wurde bei RT CAN (0.37 g, 0.67 mmol) zugefügt und weitere 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zur Trockne eingedampft und säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt einen farblosen Feststoff (237 mg, 0.70 mmol, 21 %), der sich als Isomerengemisch der jeweils racemischen *trans/cis*-Verbindung im Verhältnis 5:1 herausstellte.

Eine Auftrennung der Isomere erfolgte wie unter a.) beschrieben.

Beispiel 2

## a.      Umsetzung in Gegenwart von Trifluoressigsäure (TFA)

Die Lösung des TFA-Salzes von 4-Thiocyanatoanilin in Acetonitril (Thiocyanatoanilin (0.46 g, 3.06 mmol) wurde in Acetonitril (4 mL) aufgenommen, auf 0°C abgekühlt und TFA (0.35 g, 3.06 mmol) langsam unter Rühren zugefügt) wurde schnell zu einer auf 0°C gekühltem Lösung aus 3-Hydroxybenzaldehyd (0.37 g, 3.06 mmol) und 1-Vinyl-2-pyrrolidinon (0.34 g, 3.06 mmol) in Acetonitril (2 mL) gegeben und weitere 60 min bei dieser Temperatur und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt, mit wenig Ethylacetat aufgenommen und mit Diethylether kristallisiert. Man erhielt einen farblosen Feststoff (390 mg, 1.06 mmol, 35 %), der sich als *cis*-Isomer herausstellte.

Zur Auftrennung der *cis/trans*-Isomeren wurde das Filtrat zur Trockne eingeeengt und säulenchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt das *trans*-Isomer als farblosen Feststoff (160 mg, 0.44 mmol, 14 %),

Kleinere Mengen an rac-3 und rac-4 wurden über chirale HPLC (2x Chiralpak AD 20µm, Eluent: Methanol) in die entsprechende Enantiomere aufgetrennt und in die Hydrochloride überführt.

Analog werden unter Verwendung der entsprechenden Vorstufen die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen erhalten. Die angegebenen Retentionszeiten wurden dabei unter folgenden Bedingungen erhalten:

Methode A:

Merck Hitachi LaChrom

Gradient 9 min

Flow rate : 1.5 mL/min von 80:20 zu 0:100 (innerhalb 6 min), 0:100 (1 min), zurück auf 80:20 (innerhalb 1 min), Wasser /Acetonitril

Water + TFA (0.1% vol)

Acetonitril + TFA (0.1% vol)

Column : LichroCART 125-4 RP- LiChrospher 60, RP-select-B (5 µm/60 mm)

Wavelength : 220 nm

Methode B:

Merck Hitachi LaChrom

Gradient 9 min

Flow rate : 1.5 mL/min von 80:20 zu 0:100 (innerhalb 6 min), 0:100 (1 min), zurück auf 80:20 (innerhalb 0.8 min), Water /Acetonitril

Water + TFA (0.1% vol)

Acetonitril + TFA (0.1% vol)

Column : LiChrospher RP-select-B (5 µm/125 mm)

Wavelength : 220 nm

Methode C:

Agilent 1100 Series

Gradient 3.5 min

Flow rate : 2 mL/min von 80:20 zu 0:100 (innerhalb 2.3 min), 0:100 (0.5 min),

zurück auf 80:20, Water /Acetonitril

Water + TFA (0.1% vol)

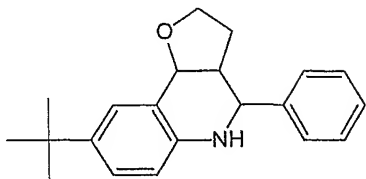
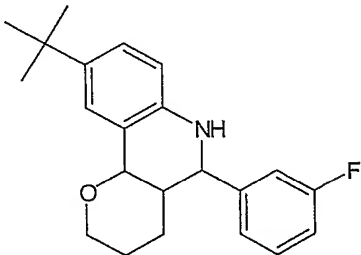
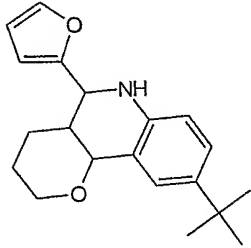
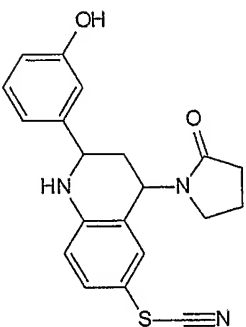
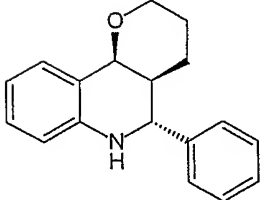
Acetonitril + TFA (0.1% vol)

Column :  $\beta$ -Test research sample, Chromolith Performance RP-18e (3 µm/100 mm)

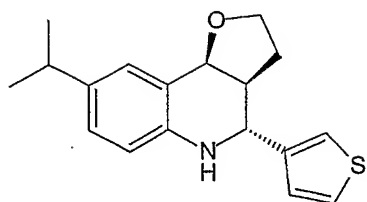


Wavelength : 220 nm

Beispiele 3 - 654

|     |   | $[M+1]^+$ | Retentions-<br>zeiten [min] | Methode |
|-----|---|-----------|-----------------------------|---------|
| (3) |    | 308       | 5,71                        | A       |
| (4) |    | 340       | 6.16/ 6.40                  | A       |
| (5) |   | 312       | 5,31                        | A       |
| (6) |  | 366       | 4,4                         | A       |
| (7) |  | 266       | 5,28                        | A       |

(8)

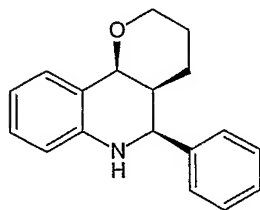


300

5,2

A

(9)

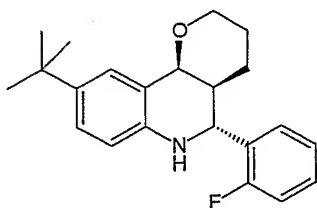


266

5,6

A

(10)

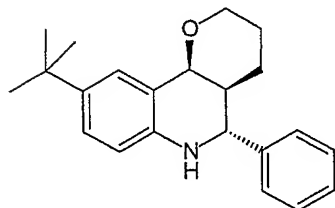


340

6,16

A

(11)

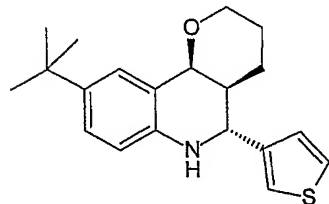


322

5,92

A

(12)

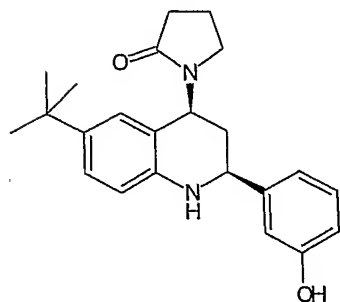


328

5,65

A

(13)

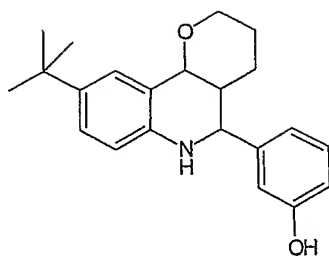


365

4,51

A

(14)

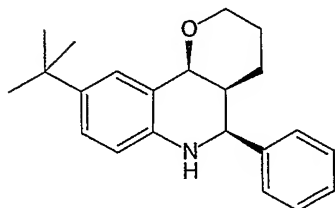


338

5,11

A

(15)

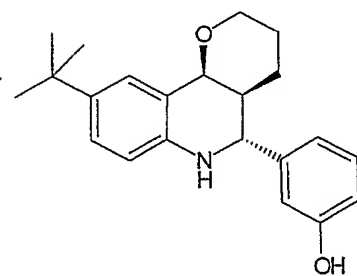


322

6,29

A

(16)

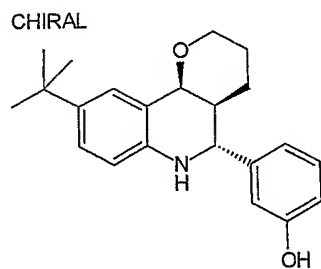


338

5,12

A

(17)

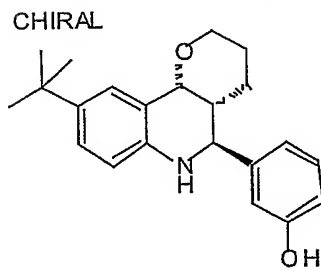


338

5,12

A

(18)

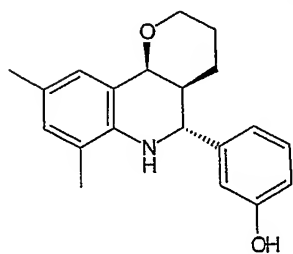


338

5,12

A

(19)

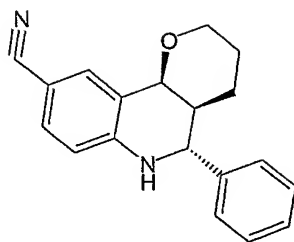


310

5,08

A

(20)

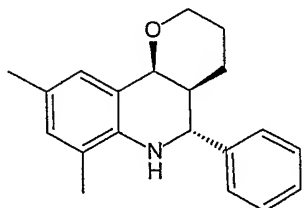


291

5,31

A

(21)

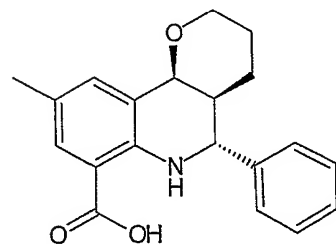


294

5,68

A

(22)

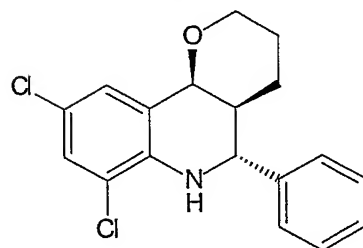


324

5,36

A

(23)

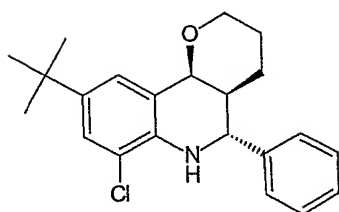


335

6,4

A

(24)

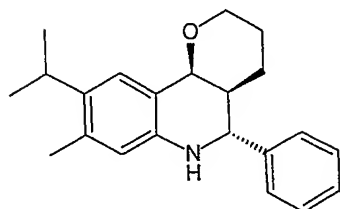


357

3,224

C

(25)

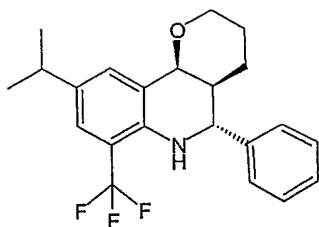


322

2,888

C

(26)

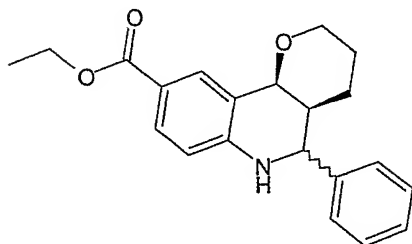


376

6,72

A

(27)

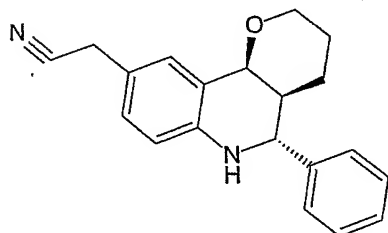


338

5.65/ 5.76

A

(28)

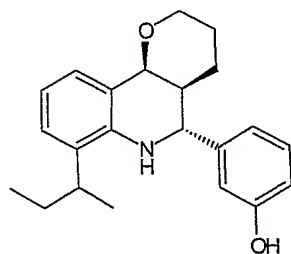


305

5,2

A

(29)

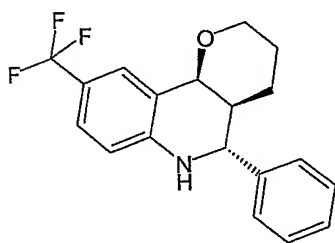


338

5,54

A

(30)

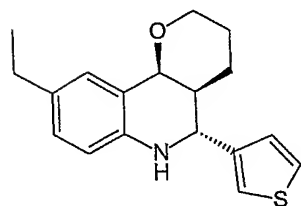


334

5,97

A

(31)

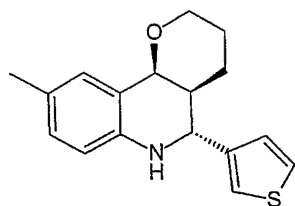


300

5,15

A

(32)

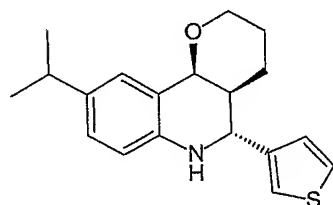


286

4,69

A

(33)

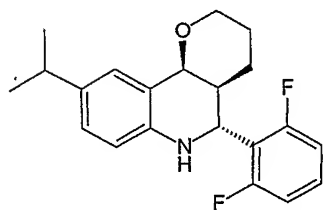


314

5,39

A

(34)

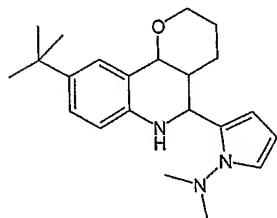


344

6,05

A

(35)

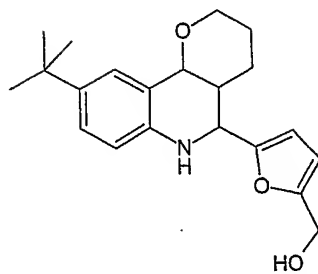


355

5,33

A

(36)

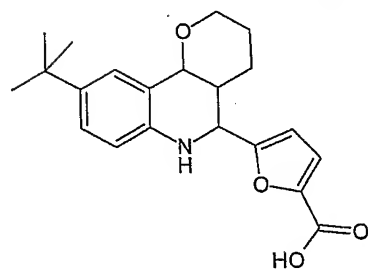


342

4,77

A

(37)

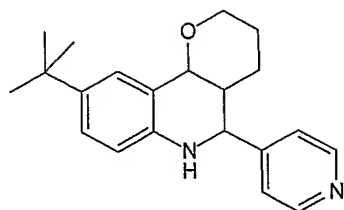


356

5,04

A

(38)

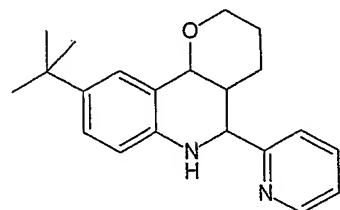


323

4,24

A

(39)

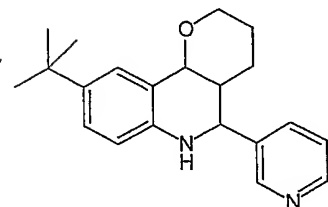


323

4,21

A

(40)

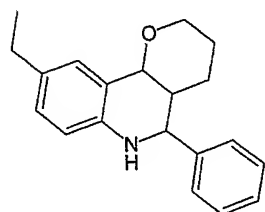


323

4,21

A

(41)

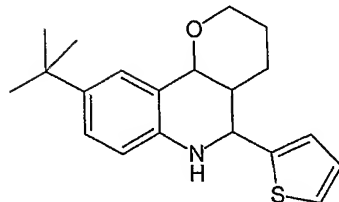


294

5,41

A

(42)

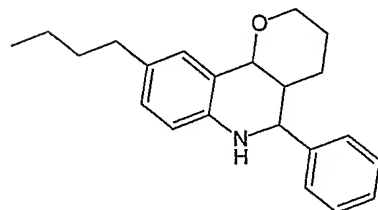


328

6,08

A

(43)

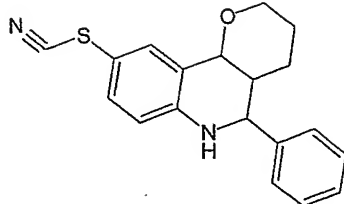


322

6

A

(44)

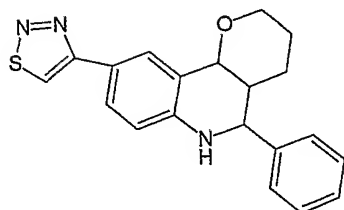


323

5,68

A

(45)

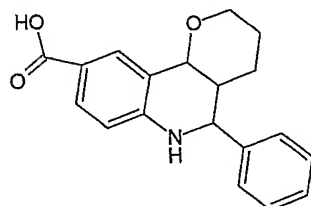


350

5,52

A

(46)

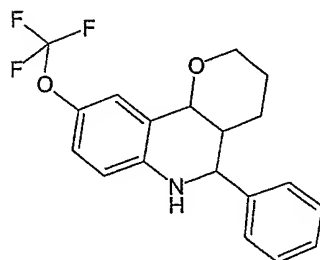


310

4.61/ 4.67

A

(47)

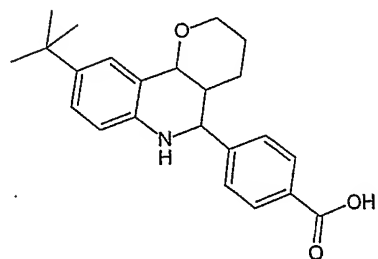


350

6,08

A

(48)

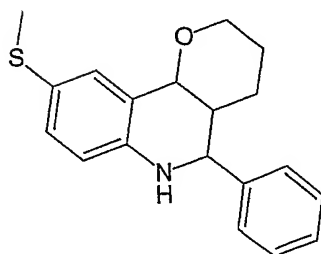


366

5.33/ 5.52

A

(49)

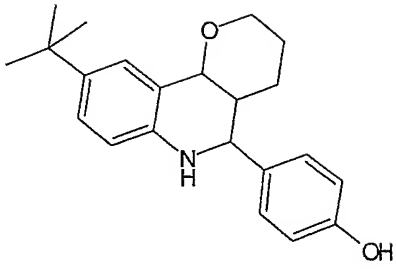
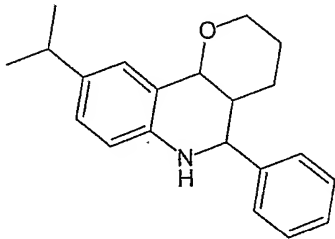
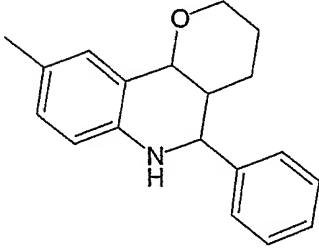
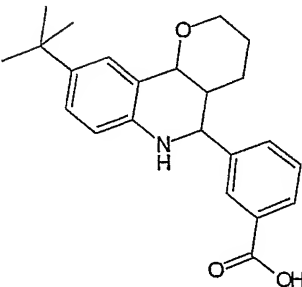
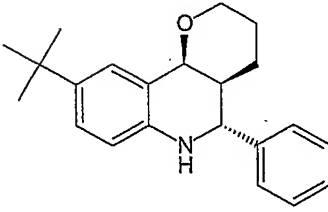
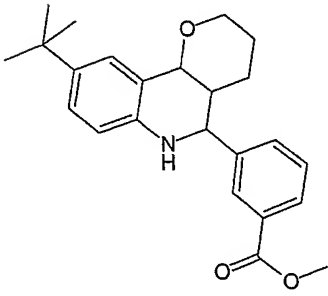


312

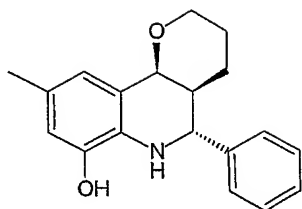
4.13/ 5.65

A



|      |   |     |      |   |
|------|---|-----|------|---|
| (50) |    | 338 | 4,85 | A |
| (51) |    | 308 | 5,68 | A |
| (52) |   | 280 | 5,15 | A |
| (53) |  | 366 | 5,28 | A |
| (54) |  | 322 | 5,95 | A |
| (55) |  | 381 | 6,11 | A |

(56)

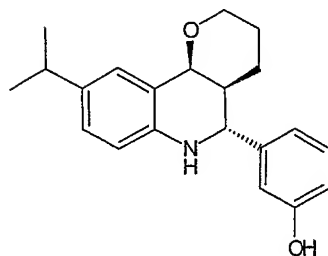


296

4,27

A

(57)

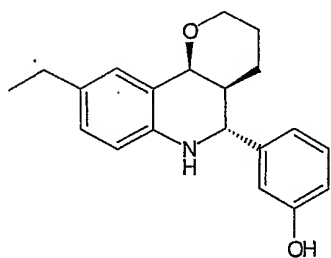


324

4,93

A

(58)

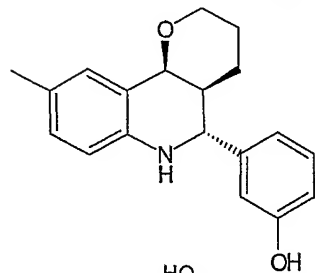


310

2,227

C

(59)

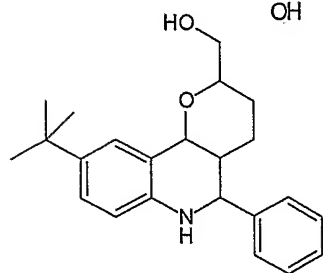


296

4,24

A

(60)

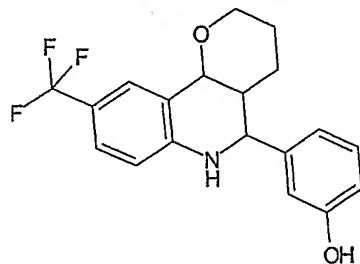


352

5.17/ 5.33

A

(61)

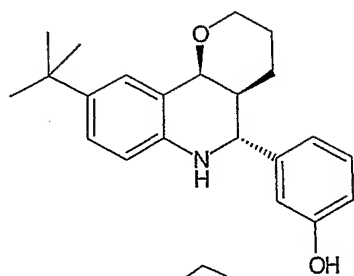


350

5,31

A

(62)

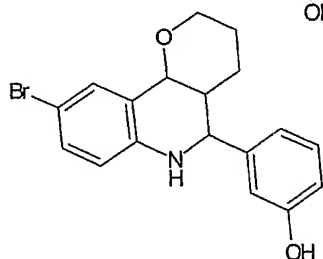


338

5,09

A

(63)

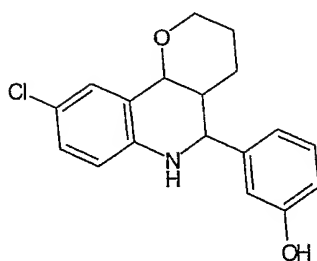


360/362

5,17

A

(64)

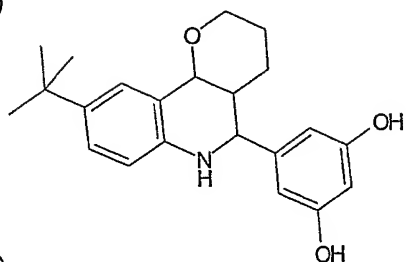


317

5,12

A

(65)

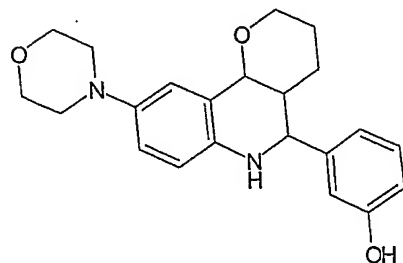


354

4,48

A

(66)

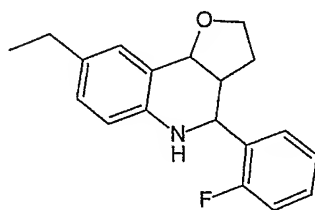


367

2.80 ?

A

(67)

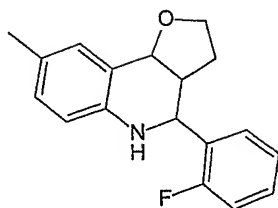


298

5,52

A

(68)

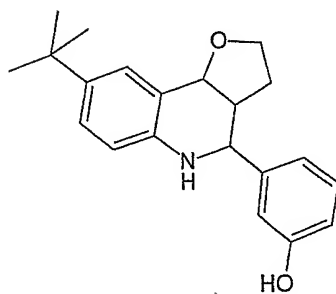


284

5,25

A

(69)

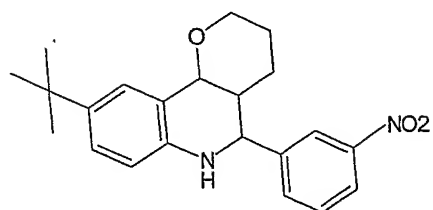


324

4,96

A

(70)

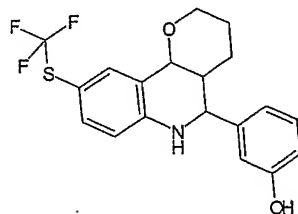


367

6,16

A

(71)

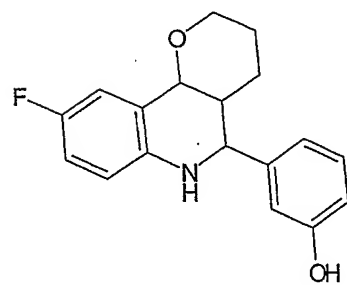


382

5,6

A

(72)

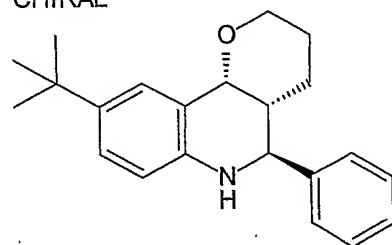


300

4,59

A

(73) CHIRAL

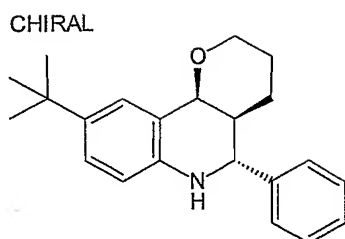


322

6,11

A

(74)

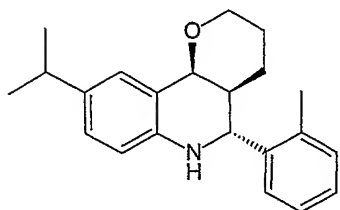


322

6,11

A

(75)

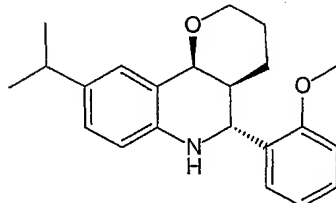


322

5,87

A

(76)

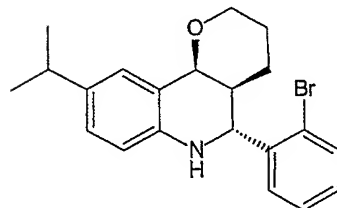


338

5,31

A

(77)

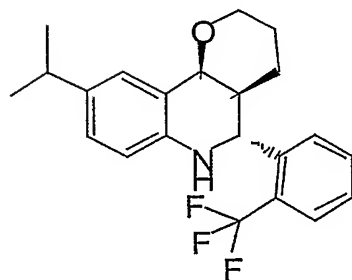


386/388

6,32

A

(78)

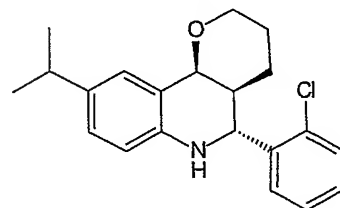


376

6,35

A

(79)

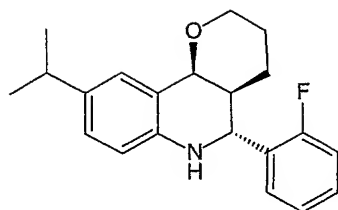


343

6,24

A

(80)

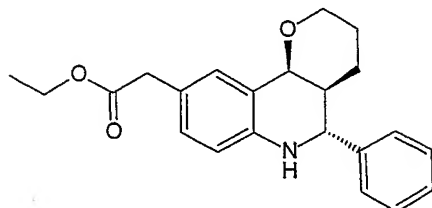


326

6,03

A

(81)

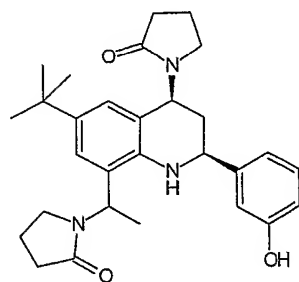


352

5,47

A

(82)

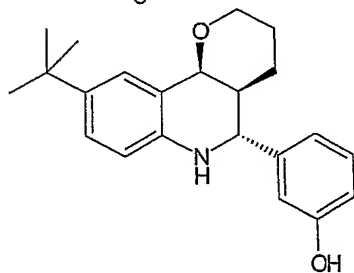


477

4,8

A

(83)

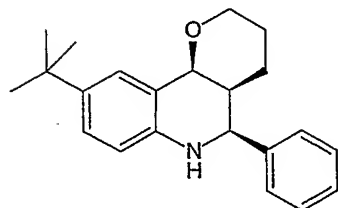


338

5,15

A

(84)

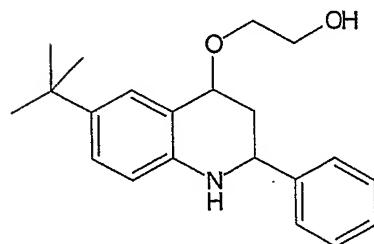


322

6,32

A

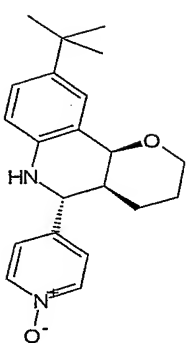
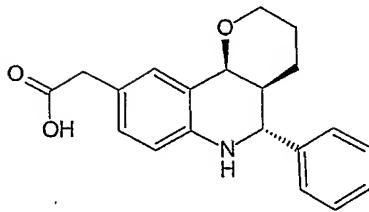
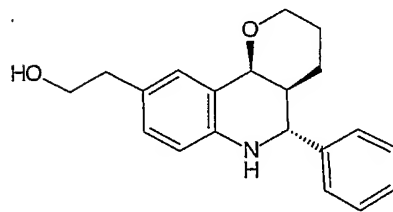
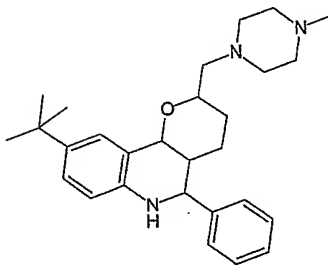
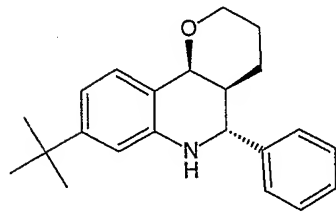
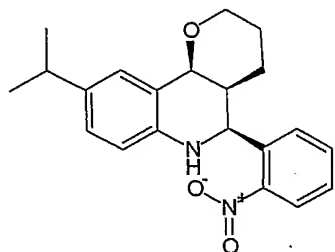
(85)

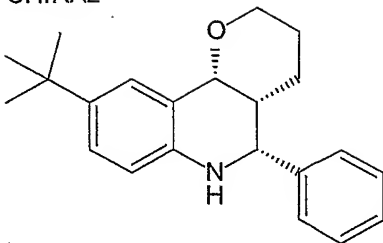
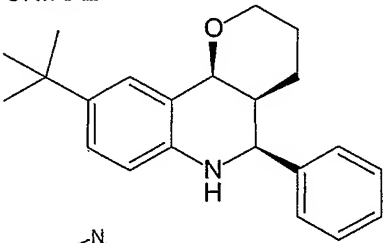
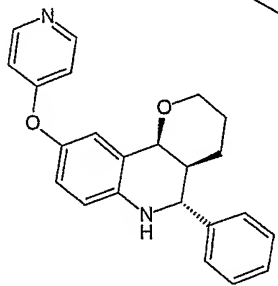
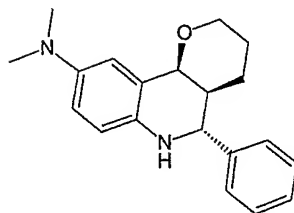
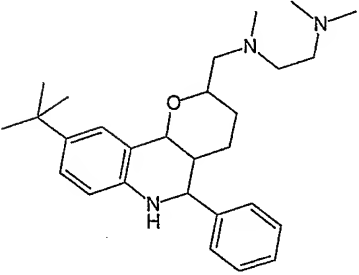
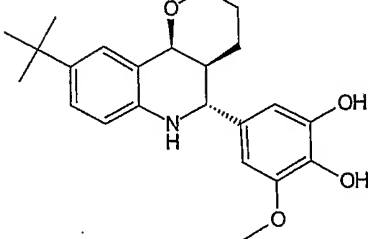


326

5,2

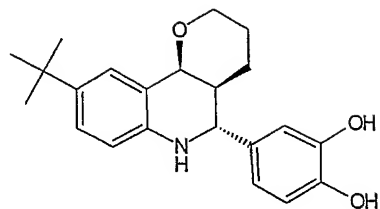
A

|      |   |     |      |   |
|------|---|-----|------|---|
| (86) |    | 339 | 4,8  | A |
| (87) |    | 324 | 4,4  | A |
| (88) |   | 310 | 4,16 | A |
| (89) |  | 435 | 3,95 | A |
| (90) |  | 322 | 6,11 | A |
| (91) |  | 353 | 6,13 | A |

|      |   |     |            |   |
|------|---|-----|------------|---|
| (92) | CHIRAL<br> | 322 | 6,45       | A |
| (93) | CHIRAL<br> | 322 | 6,45       | A |
| (94) |           | 359 | 4,27       | A |
| (95) |          | 309 | 3,87       | A |
| (96) |          | 437 | 4.03/ 4.13 | A |
| (97) |          | 384 | 4,51       | A |



(98)

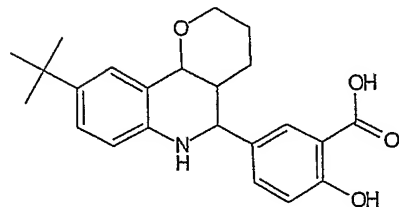


354

4,48

A

(99)

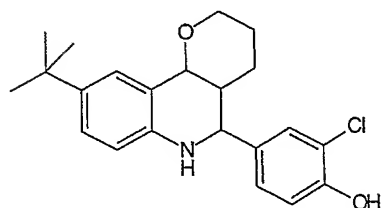


382

5,33

A

(100)

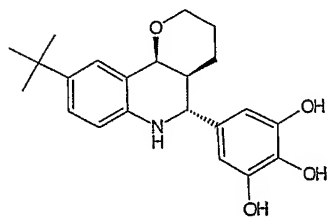


373

5,52

A

(101)

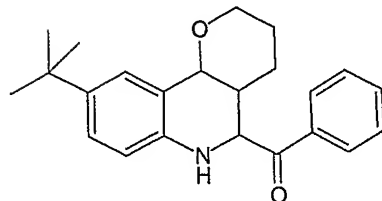


370

4,11

A

(102)

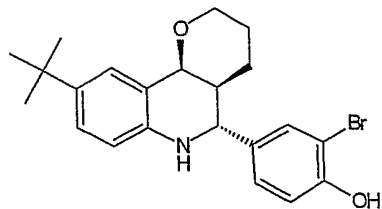


350

6,05

A

(103)

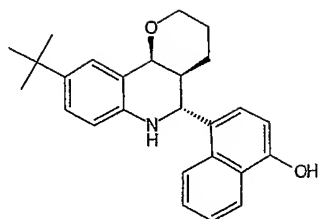


416/418

5,57

A

(104)

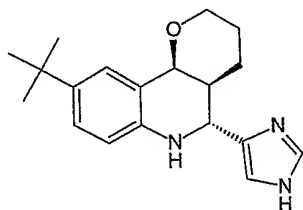


389

5,65

A

(105)

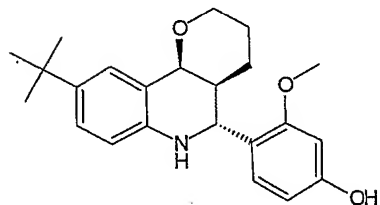


312

3,97

A

(106)

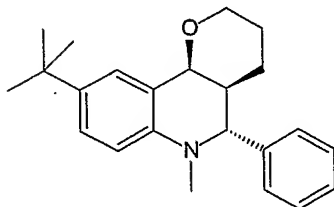


368

4,67

A

(107)

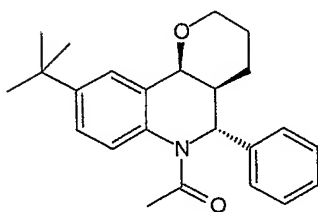


336

3,015

C

(108)

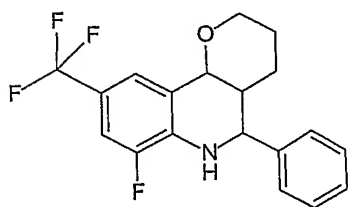


365

2.423

C

(109)



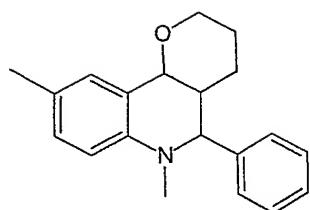
352

6,13

A

- 102 -

(110)

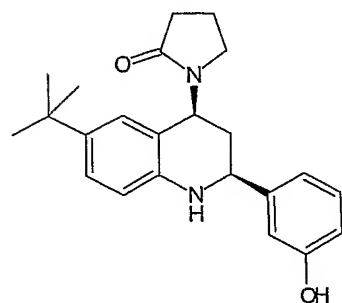


294

2,697

C

(111)

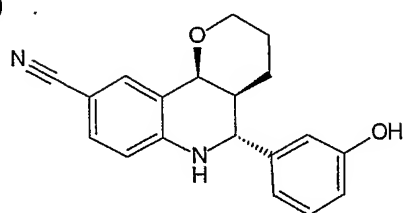


365

4,53

A

(112)

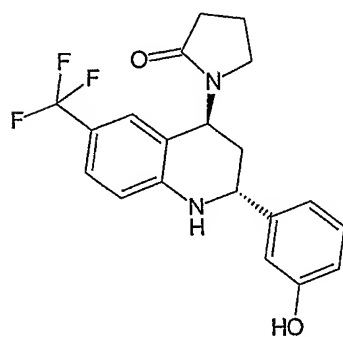


307

4,61

A

(113)

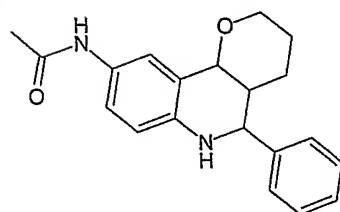


377

4,67

A

(114)

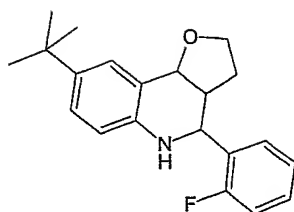


323

4.085/ 4.45

A

(115)

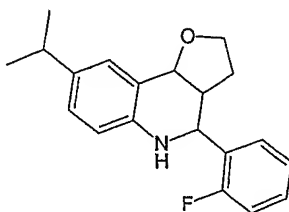


326

5,87

A

(116)

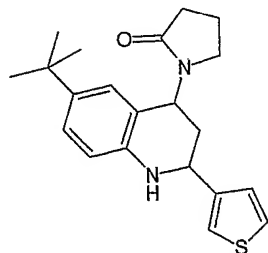


312

2,504

C

(117)

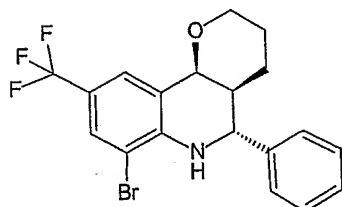


356

4,91

A

(118)

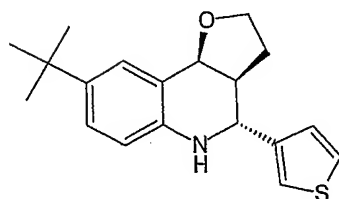


412/414

6,51

A

(119)

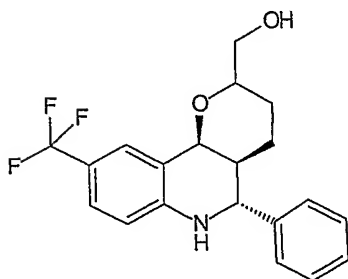


314

5,47

A

(120)

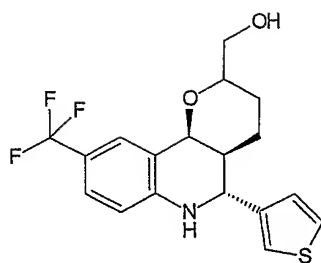


364

5.20/ 5.39

A

(121)

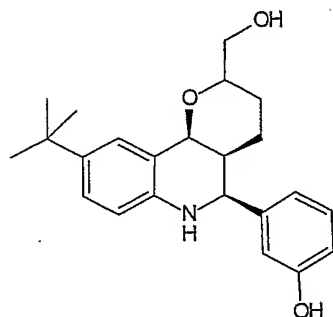


370

5,25

A

(122)

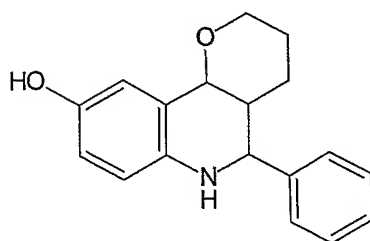


368

4,69

A

(123)

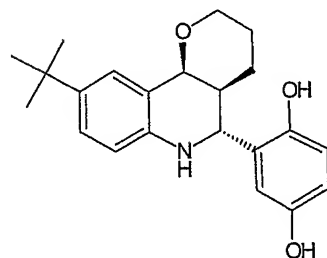


282

3,12

A

(124)

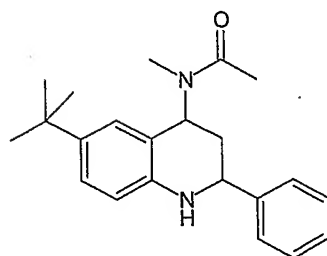


354

4,45

A

(125)

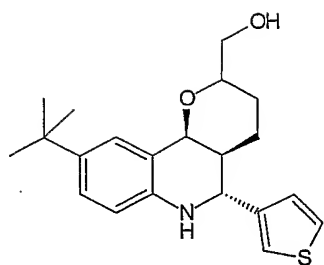


337

4,56

A

(126)

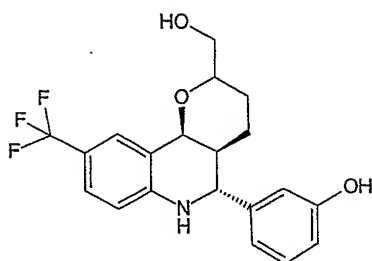


359

4,88

A

(127)

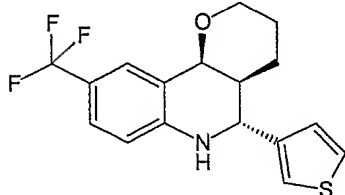


380

4,72

A

(128)

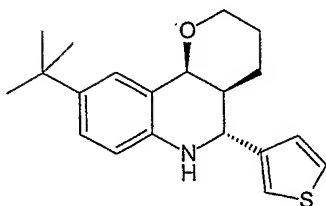


340

5,92

A

(129)

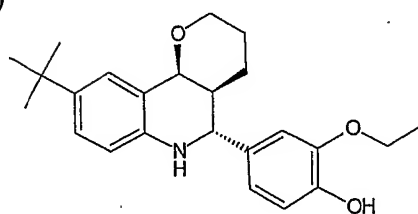


328

5,65

A

(130)

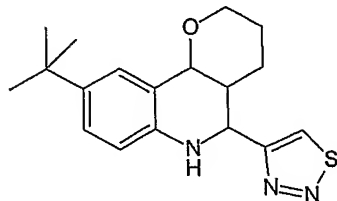


383

5,23

A

(131)

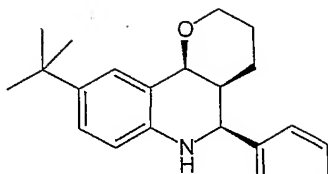


330

5.41/ 5.55

A

(132)

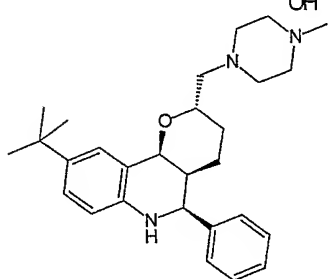


338

5.17

A

(133)

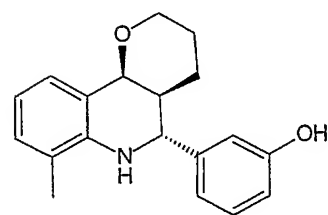


435

3,97

A

(134)

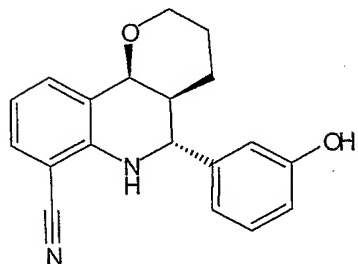


296

4,83

A

(135)

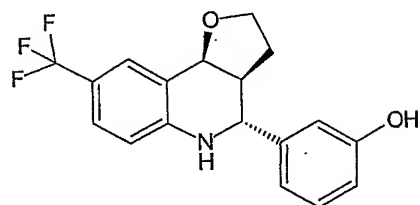


307

4,72

A

(136)

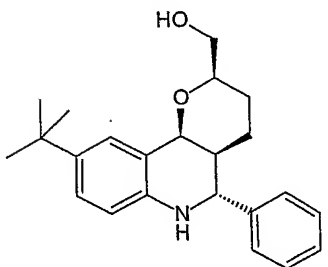


336

5,01

A

(137)

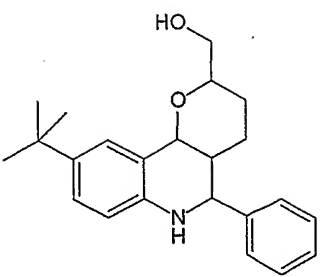
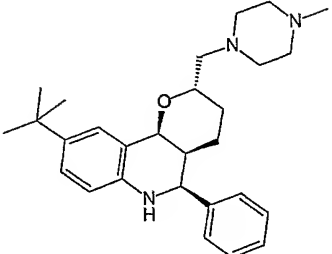
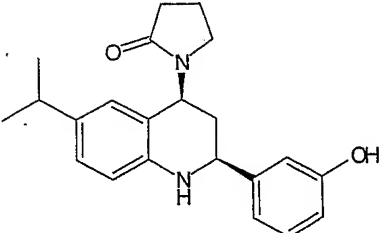
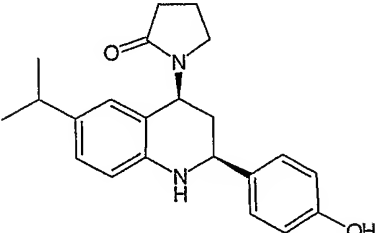
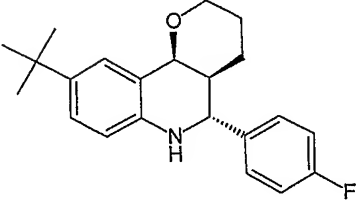
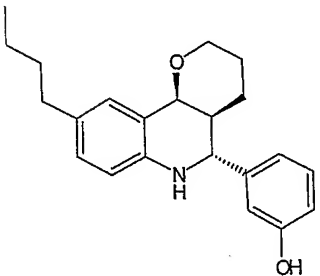


352

5,15

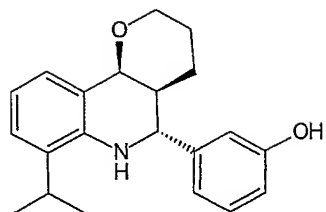
A

- 107 -

|       |   |     |            |   |
|-------|---|-----|------------|---|
| (138) |    | 352 | 5.15/ 5.33 | A |
| (139) |    | 435 | 3,97       | A |
| (140) |   | 351 | 4,29       | A |
| (141) |  | 351 | 3,97       | A |
| (142) |  | 340 | 2,87       | C |
| (143) |  | 338 | 2,414      | C |



(144)

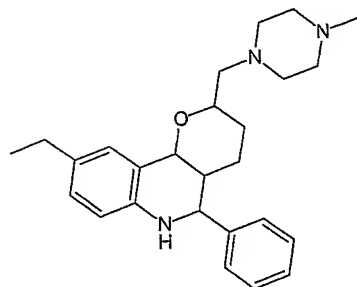


324

5,39

A

(145)

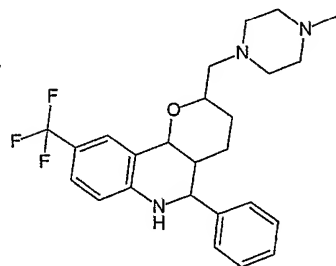


407

3,65

A

(146)

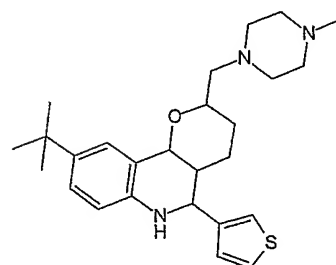


447

3.76/ 4.03

A

(147)

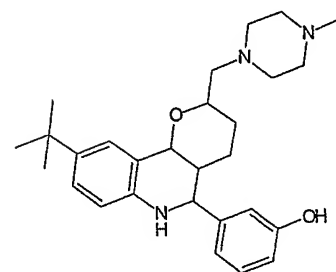


441

3.73/ 3.79

A

(148)

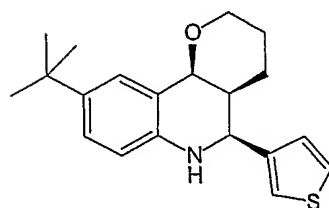


451

3,49

A

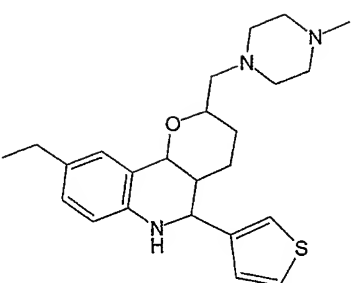
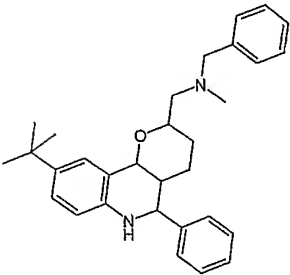
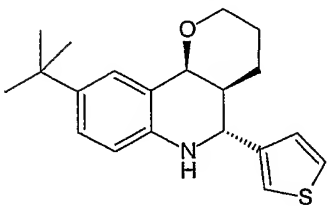
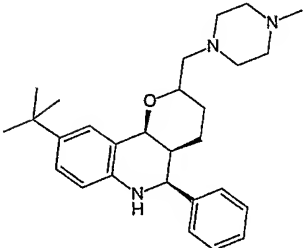
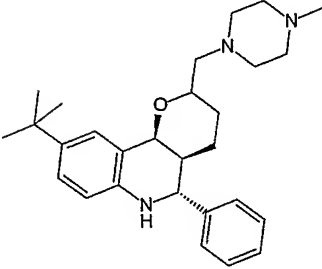
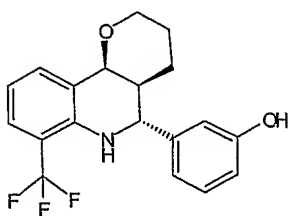
(149)



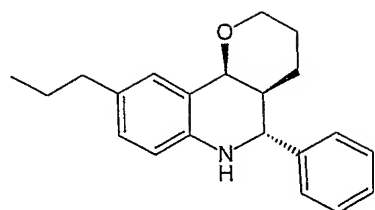
328

6.08

A

|       |   |     |              |   |
|-------|---|-----|--------------|---|
| (150) |    | 413 | 3,52         | A |
| (151) |    | 456 | 1.836/ 1.930 | C |
| (152) |   | 328 | 5,73         | A |
| (153) |  | 435 | 3,95         | A |
| (154) |  | 435 | 3,97         | A |
| (155) |  | 350 | 5,36         | A |

(156)

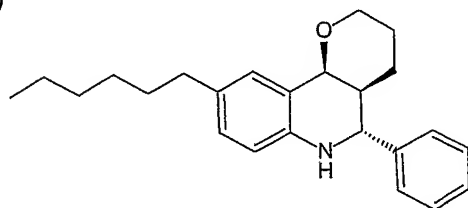


308

5,87

A

(157)

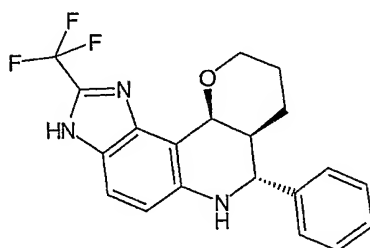


351

6,64

A

(158)

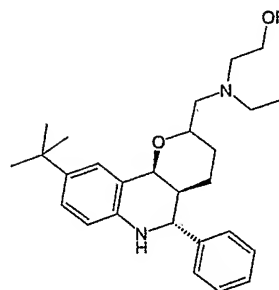


374

4,93

A

(159)

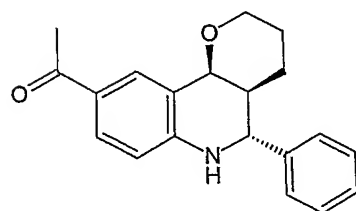


424

4,88

A

(160)

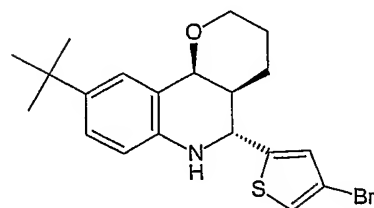


308

5,04

A

(161)

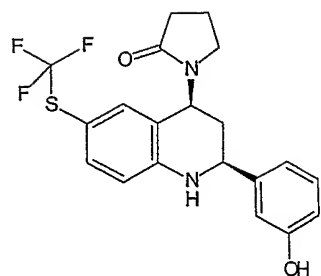


406/408

6,48

A

(162)

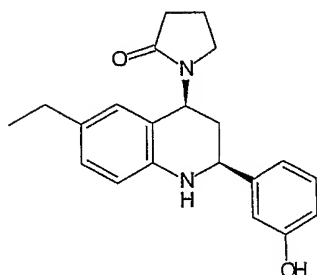


409

5,04

A

(163)

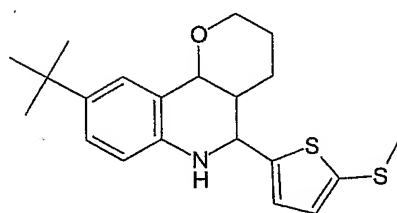


337

4,11

A

(164)

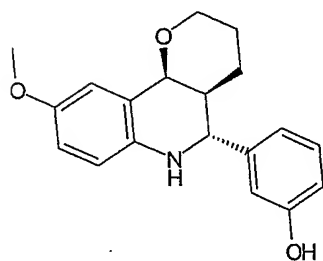


375

6,53

A

(165)

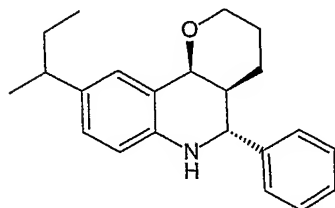


312

3,6

A

(166)

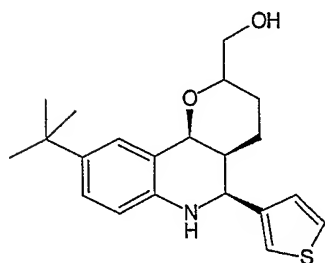


322

6,11

A

(167)

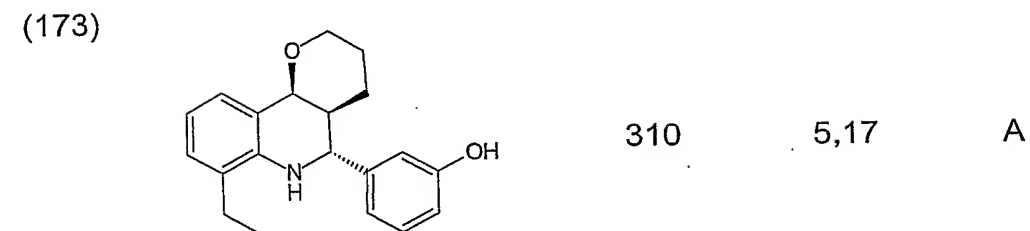
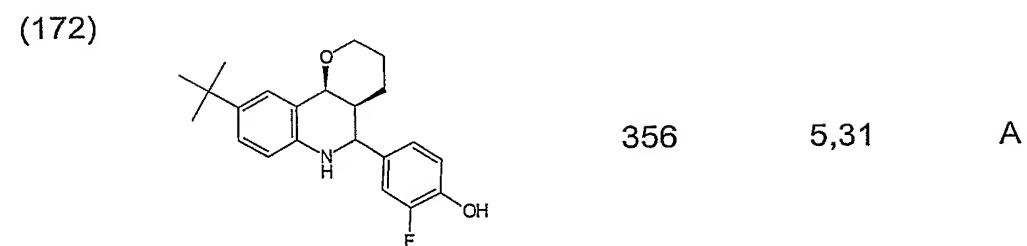
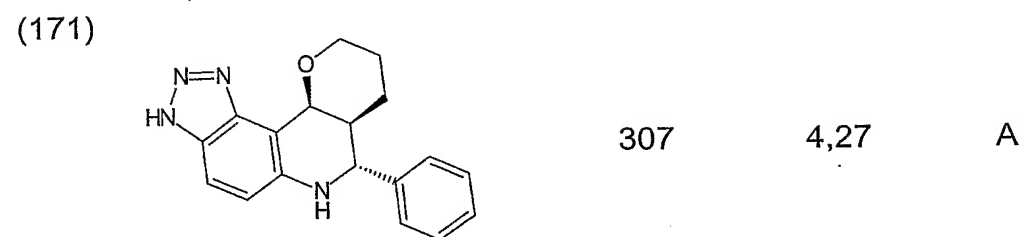
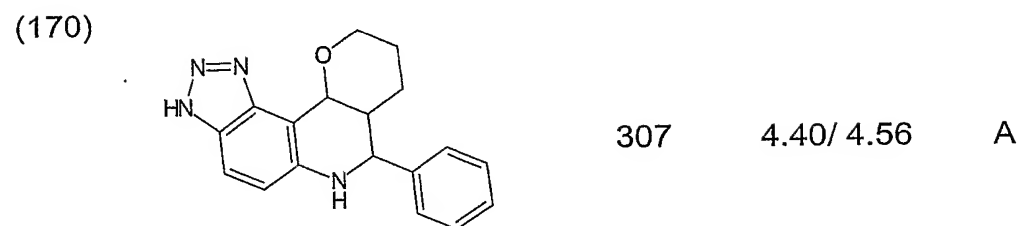
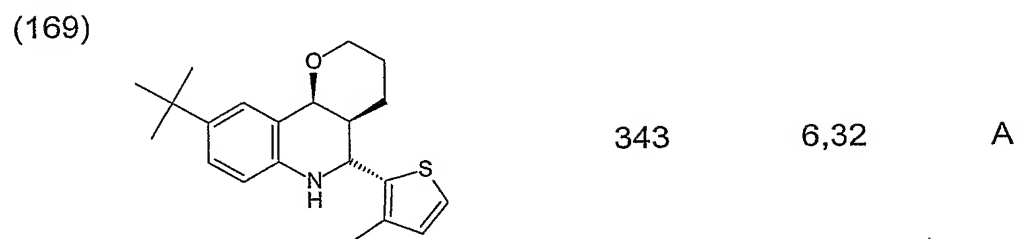
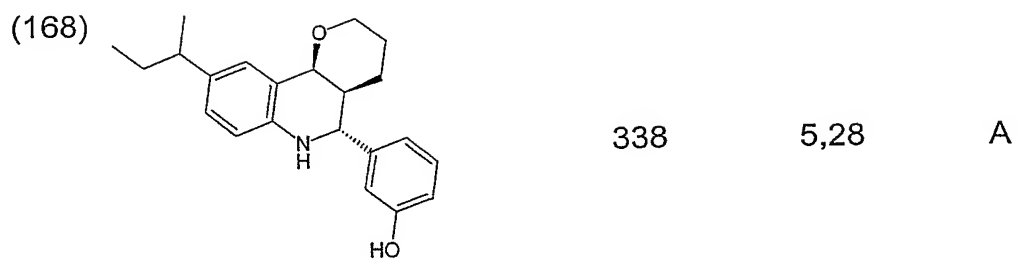


359

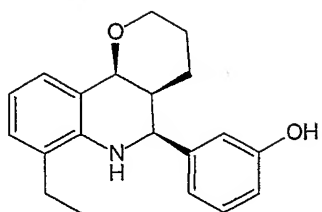
5,15

A

- 112 -



(174)

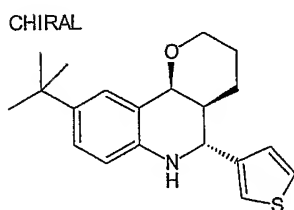


310

5,33

A

(175)

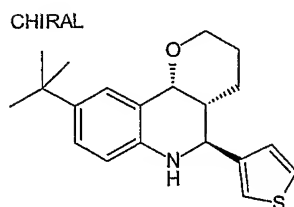


328

5,71

A

(176)

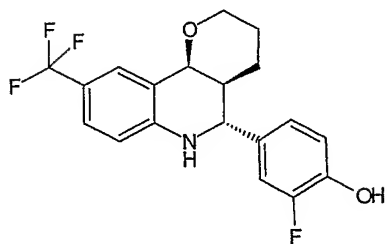


328

5,68

A

(177)

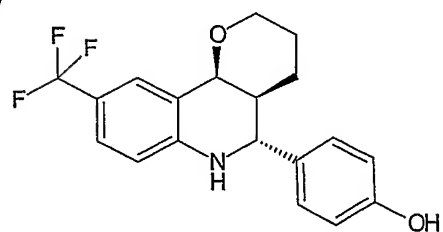


368

5,25

A

(178)

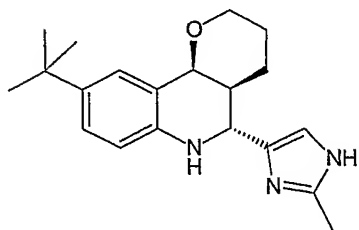


350

5,2

A

(179)

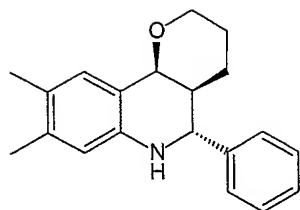


326

3,97

A

(180)

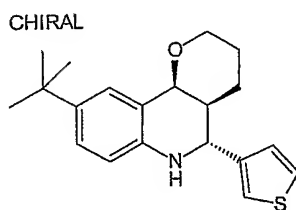


294

5,2

A

(181)

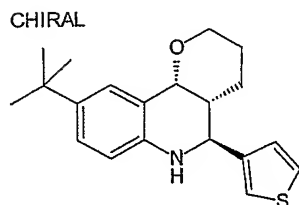


328

5.01

A

(182)

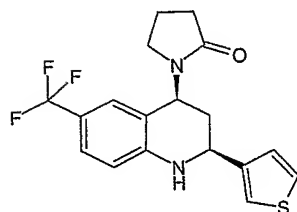


328

5.01

A

(183)

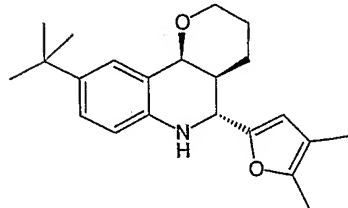


367

2,142

C

(184)

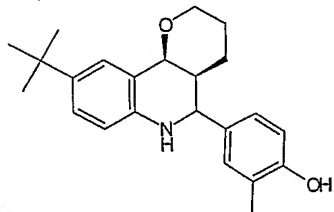


340

2,992

C

(185)

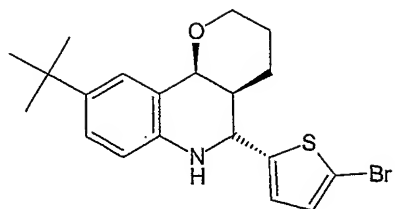


352

4,96

A

(186)

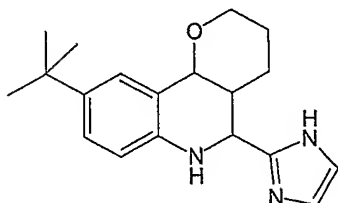


406/408

6,61

A

(187)

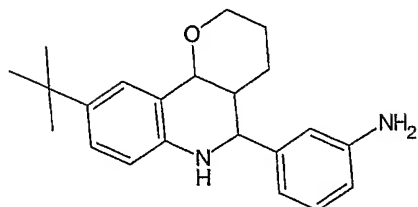


312

1,213

C

(188)

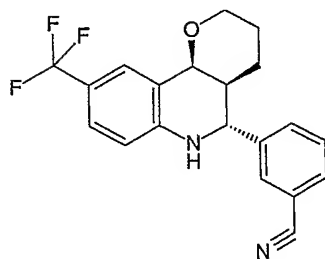


337

4,32

A

(189)

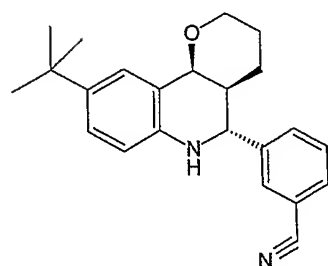


359

2,403

C

(190)

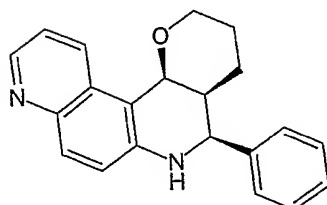


347

2,921

C

(191)



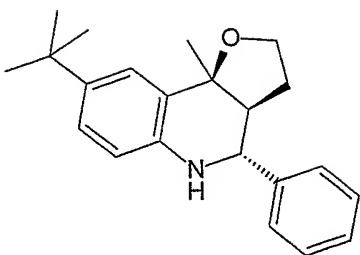
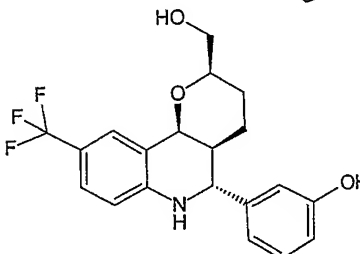
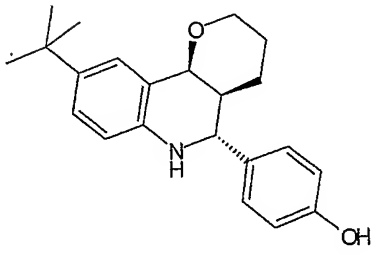
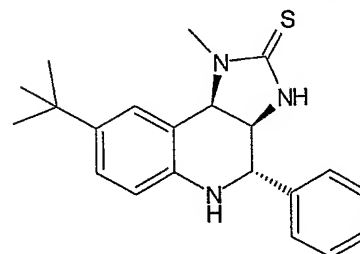
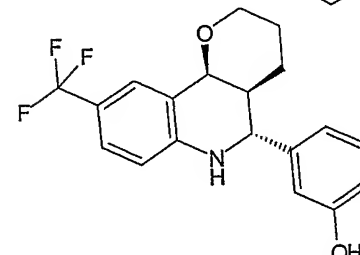
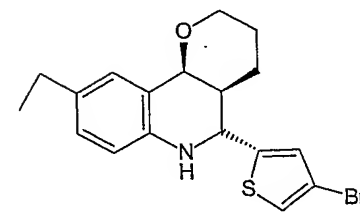
317

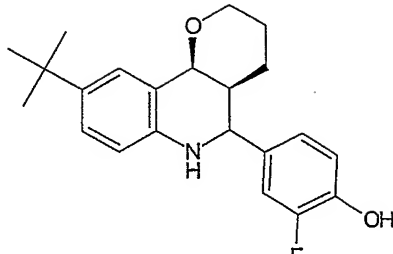
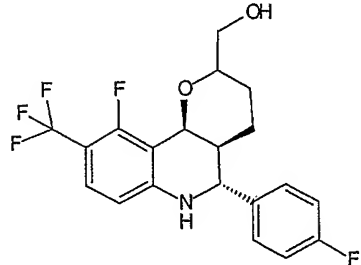
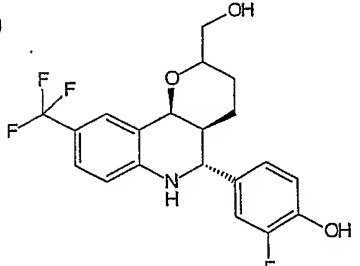
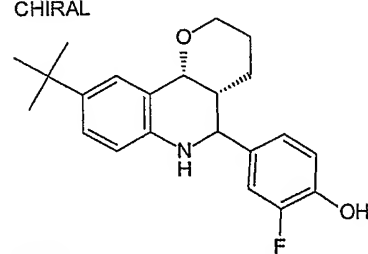
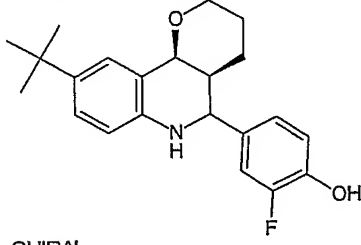
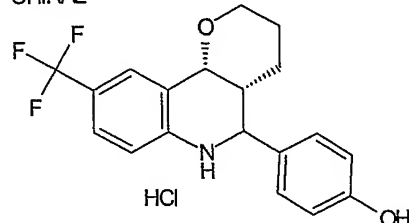
4,05

A

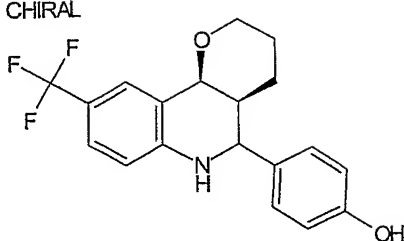
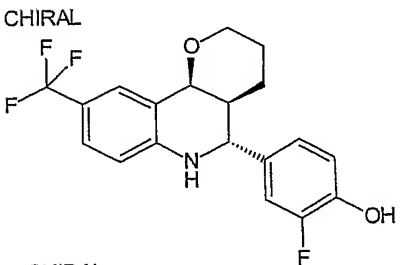
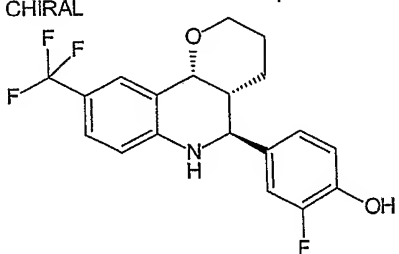
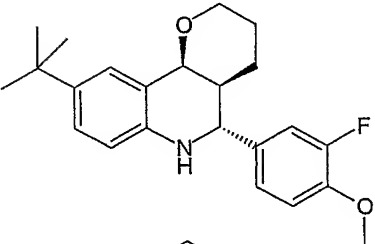
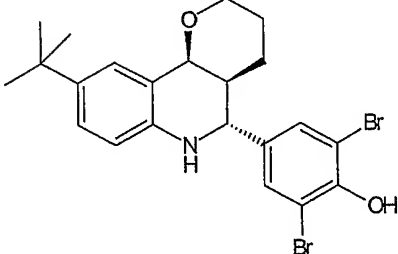
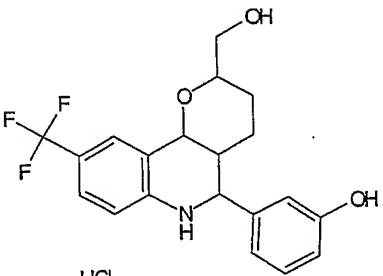


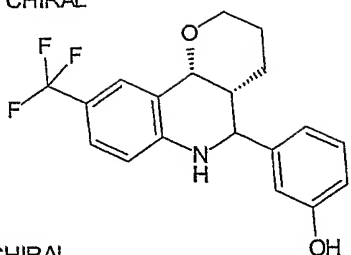
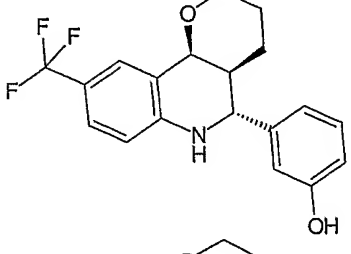
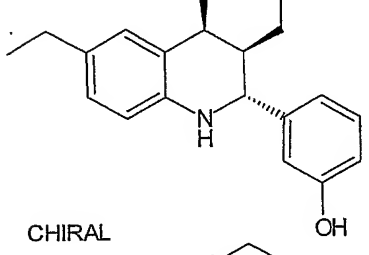
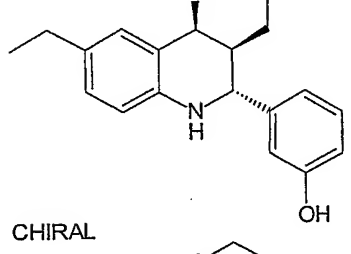
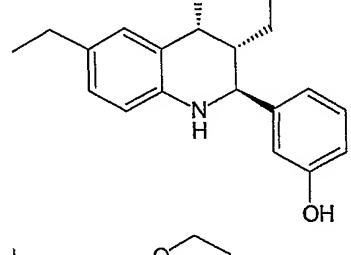
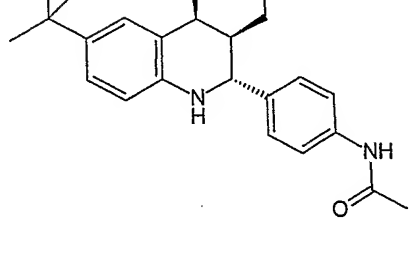
- 116 -

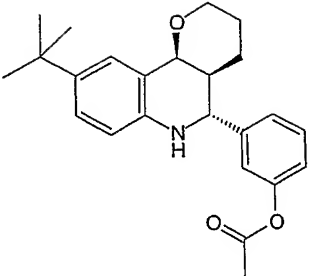
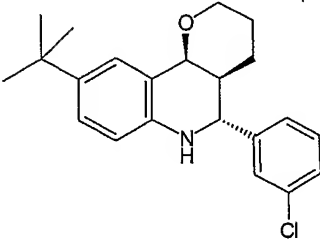
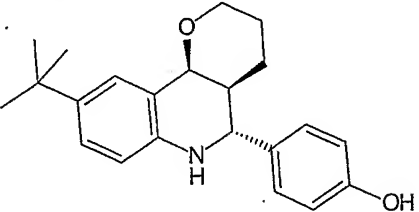
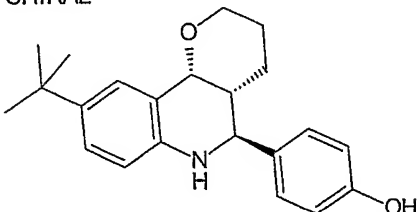
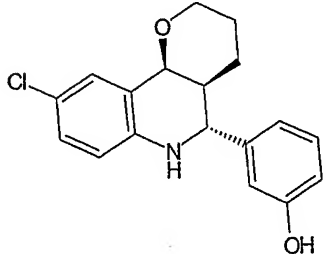
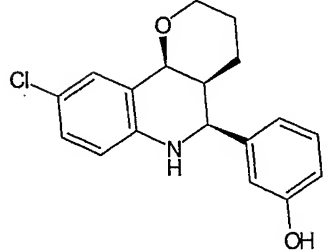
|       |   |         |        |   |
|-------|---|---------|--------|---|
| (192) |    | 322     | 6.53 ? | A |
| (193) |    | 380     | 4,77   | A |
| (194) |   | 338     | 4,91   | A |
| (195) |  | 353     | 5,65   | A |
| (196) |  | 350     | 5,31   | A |
| (197) |  | 378/380 | 6,21   | A |

|       |  |     |            |   |
|-------|--|-----|------------|---|
| (198) |                     | 356 | 5,69       | B |
| (199) |                     | 400 | 5,49       | A |
| (200) |                    | 398 | 4.69/ 4.85 | A |
| (201) | CHIRAL<br>        | 356 | 5,73       | B |
| (202) | CHIRAL<br>        | 356 | 5,73       | B |
| (203) | CHIRAL<br><br>HCl | 387 | 5,69       | B |

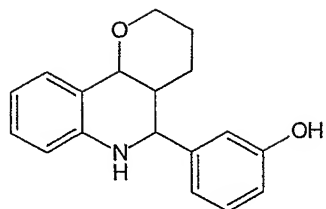
- 118 -

|       |  |             |      |   |
|-------|--|-------------|------|---|
| (204) |           | 350         | 5,67 | B |
| (205) |           | 368         | 5,41 | A |
| (206) |          | 368         | 5,44 | A |
| (207) |         | 370         | 6,08 | A |
| (208) |         | 494/496/498 | 6,19 | A |
| (209) | <br>HCl | 417         | 5,02 | B |

|       |   |     |      |   |
|-------|---|-----|------|---|
| (210) | CHIRAL<br>   | 350 | 5,33 | A |
| (211) | CHIRAL<br>   | 350 | 5,33 | A |
| (212) |             | 310 | 4,75 | A |
| (213) | CHIRAL<br> | 310 | 4,75 | A |
| (214) | CHIRAL<br> | 310 | 4,72 | A |
| (215) |            | 380 | 5,07 | A |

|       |   |     |      |   |
|-------|---|-----|------|---|
| (216) |              | 381 | 6    | A |
| (217) |              | 357 | 4,4  | A |
| (218) | CHIRAL<br>  | 338 | 4,99 | A |
| (219) | CHIRAL<br> | 338 | 4,99 | A |
| (220) |            | 317 | 5,2  | A |
| (221) |            | 317 | 5,36 | A |

(222)

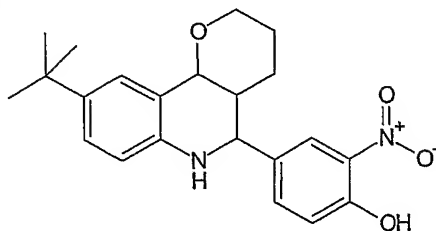


282

4.53/ 4.88

A

(223)

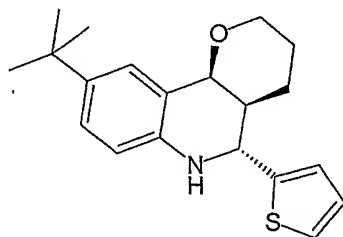


383

6.03/ 6.19

A

(224)

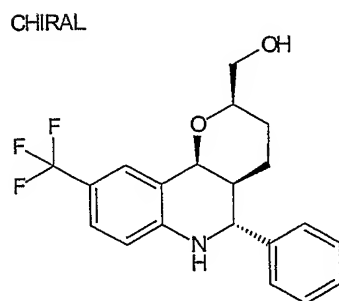


328

6,59

B

(225)

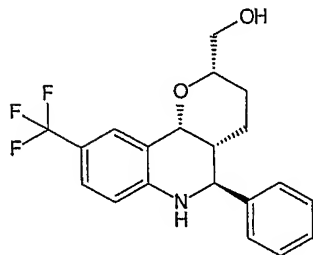


364

5,6

A

(226)

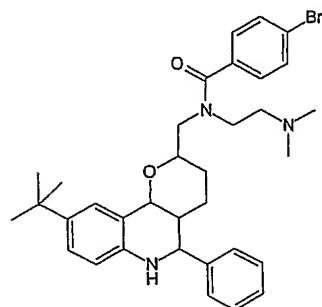


364

5,6

A

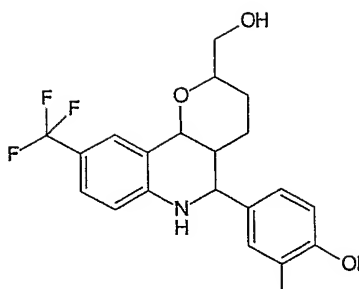
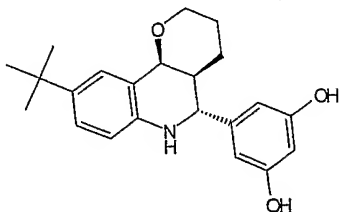
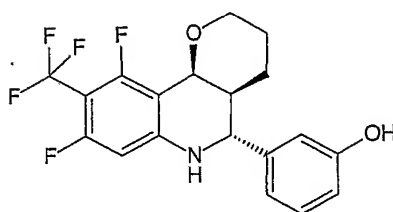
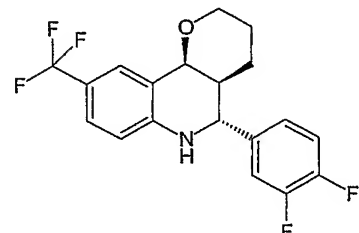
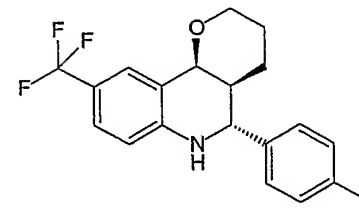
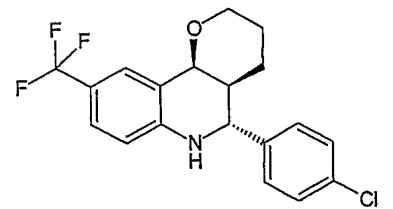
(227)



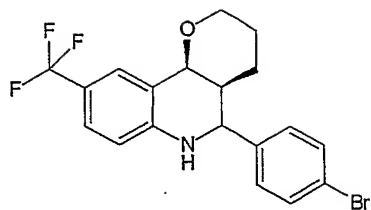
605/607

5,47

A

|       |   |     |      |   |
|-------|---|-----|------|---|
| (228) |    | 398 | 4,59 | A |
| (229) |    | 354 | 4.51 | A |
| (230) |   | 386 | 5,49 | A |
| (231) |  | 370 | 6,11 | A |
| (232) |  | 352 | 6,03 | A |
| (233) |  | 369 | 6,29 | A |

(234)

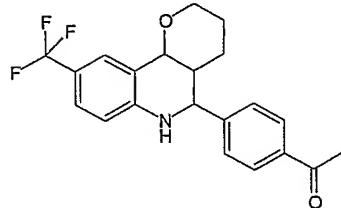


412/414

6,35

A

(235)

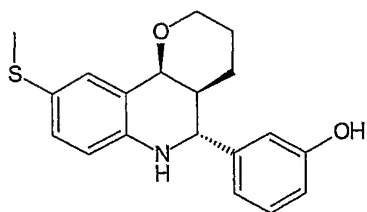


376

5.73/ 5.81

A

(236)

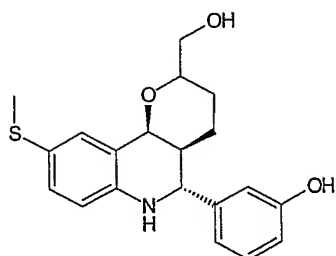


328

4,93

A

(237)

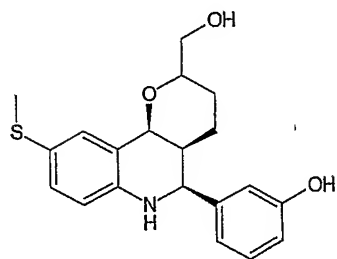


358

4,21

A

(238)

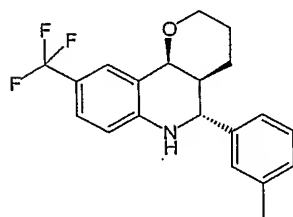


358

4,16

A

(239)



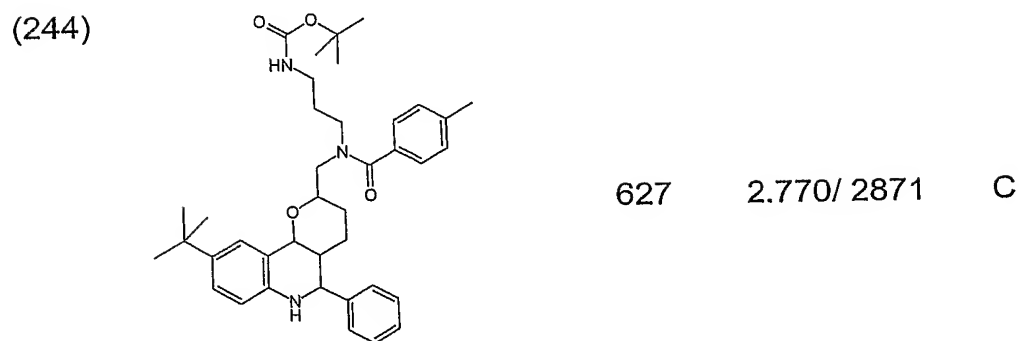
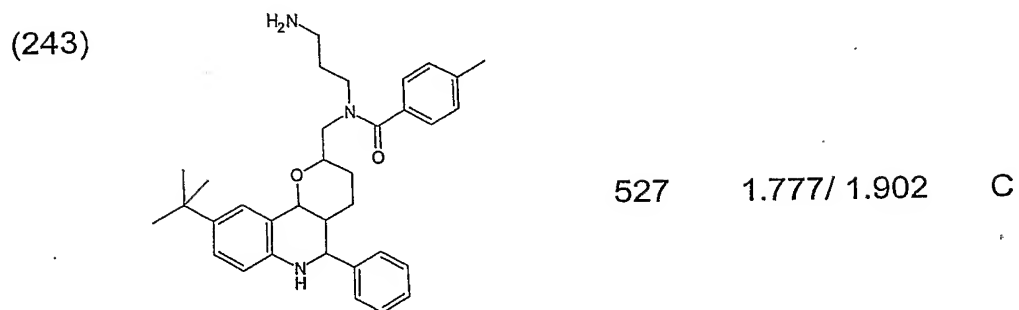
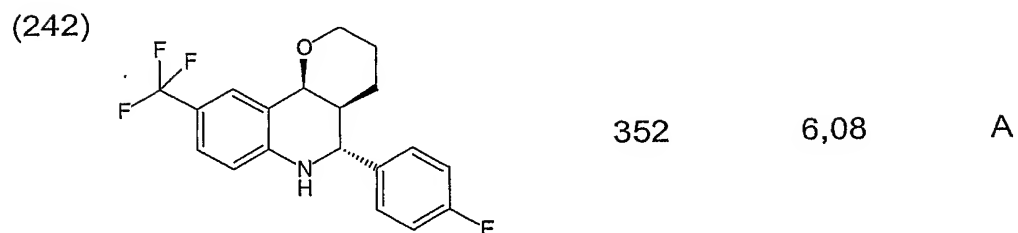
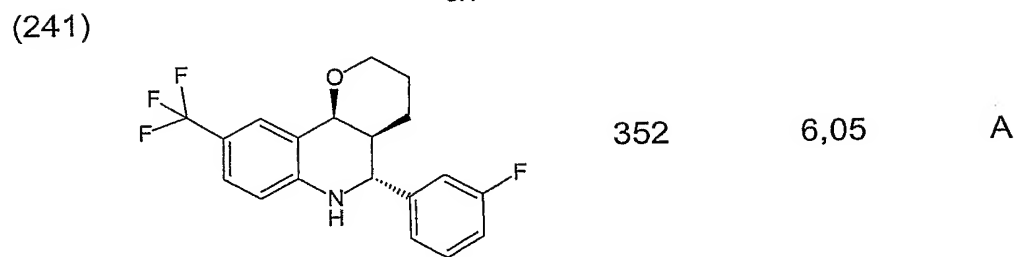
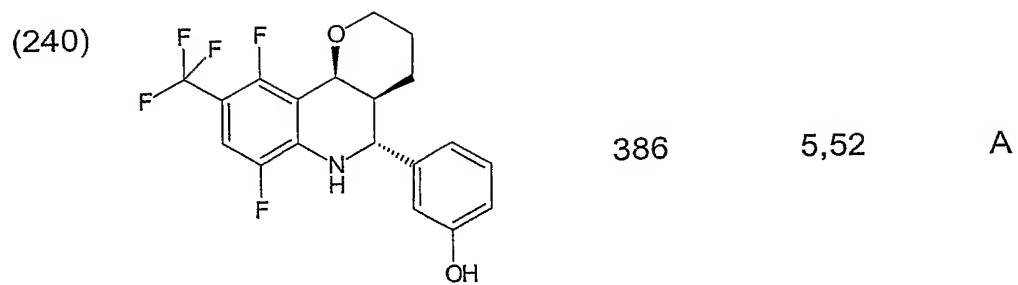
348

6,27

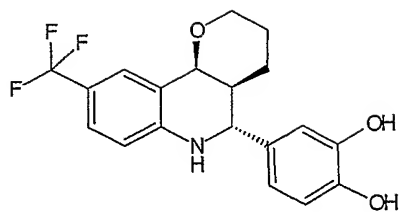
A



- 124 -



(245)

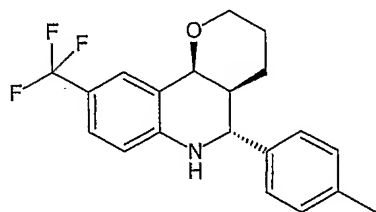


366

4,99

A

(246)

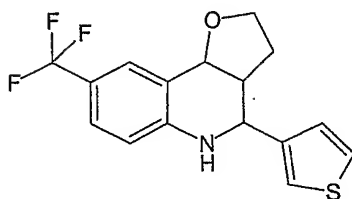


348

6,29

A

(247)

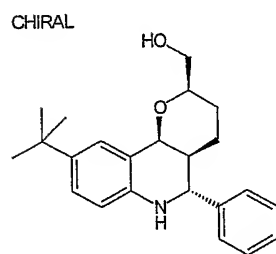


326

2.242

C

(248)

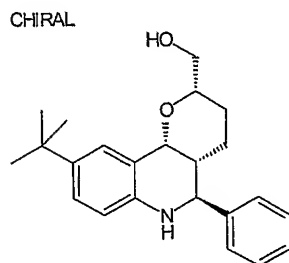


352

5,44

A

(249)

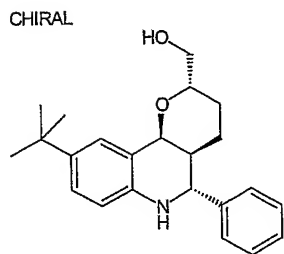


352

5,44

A

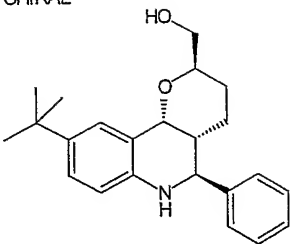
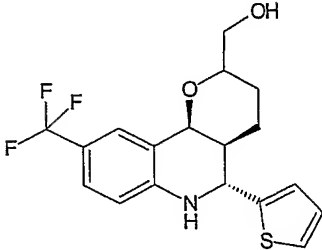
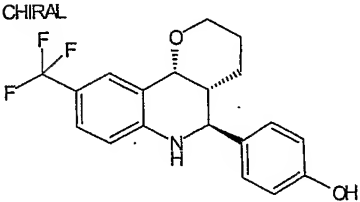
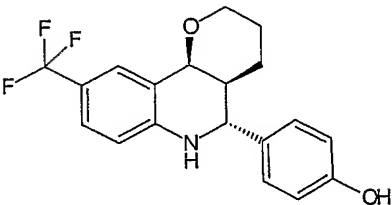
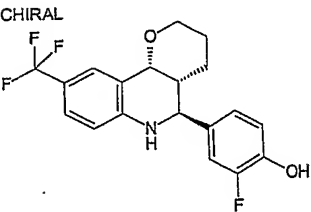
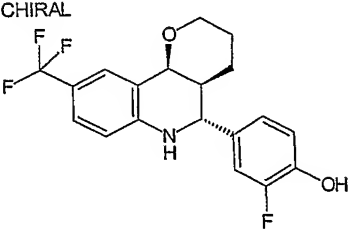
(250)



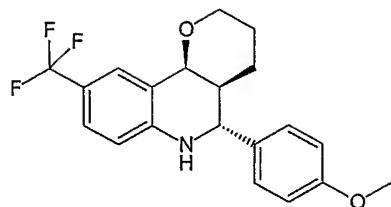
352

5,7

A

|       |   |     |      |   |
|-------|---|-----|------|---|
| (251) | CHIRAL<br>   | 352 | 5,7  | A |
| (252) |              | 370 | 5,36 | A |
| (253) | CHIRAL<br>  | 350 | 5,65 | B |
| (254) |            | 350 | 5,67 | B |
| (255) | CHIRAL<br> | 368 | 5.52 | A |
| (256) | CHIRAL<br> | 368 | 5.52 | A |

(257)

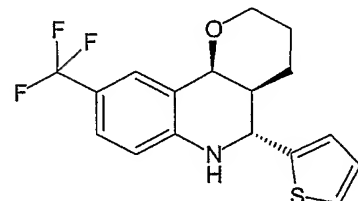


364

6,03

A

(258)

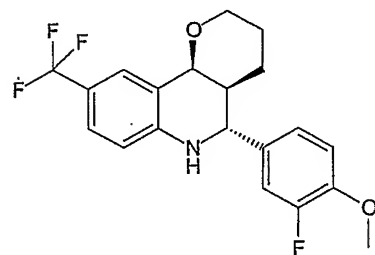


340

5,97

A

(259)

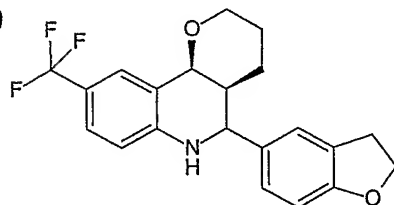


382

6

A

(260)

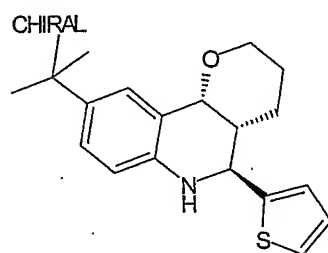


376

6

A

(261)

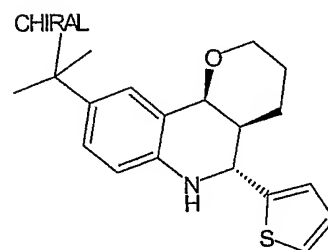


328

6,5

B

(262)

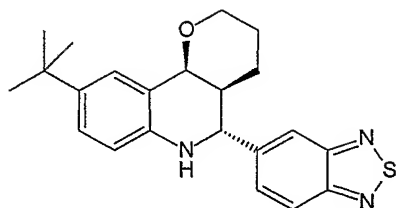


328

6,53

B

(263)

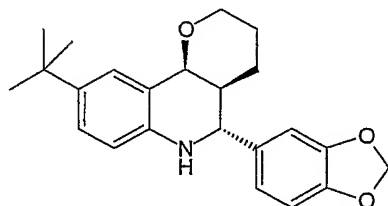


381

6,29

A

(264)



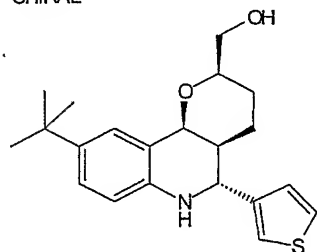
366

5,87

A

(265)

CHIRAL



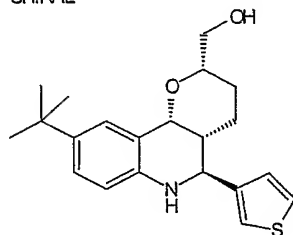
359

5,15

B

(266)

CHIRAL



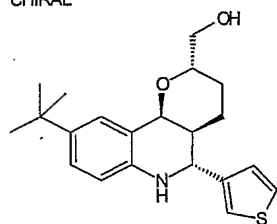
359

5,15

B

(267)

CHIRAL



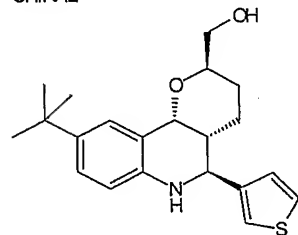
359

5,46

B

(268)

CHIRAL

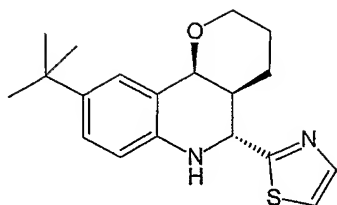


359

5,47

B

(269)

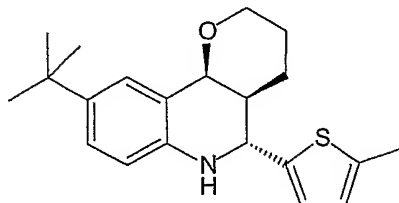


329

5,57

A

(270)

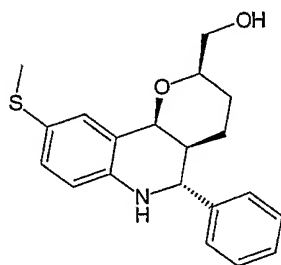


343

6,4

A

(271)

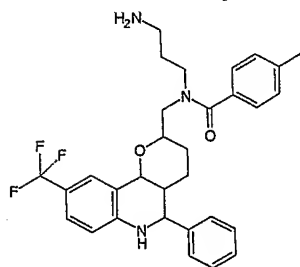


342

5,04

A

(272)

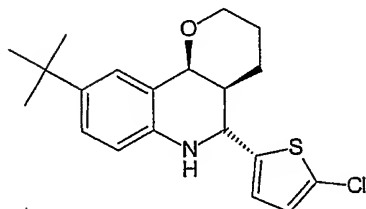


539

4.88/ 5.09

A

(273)

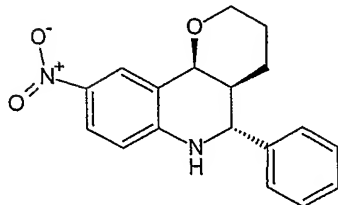


363

6,69

A

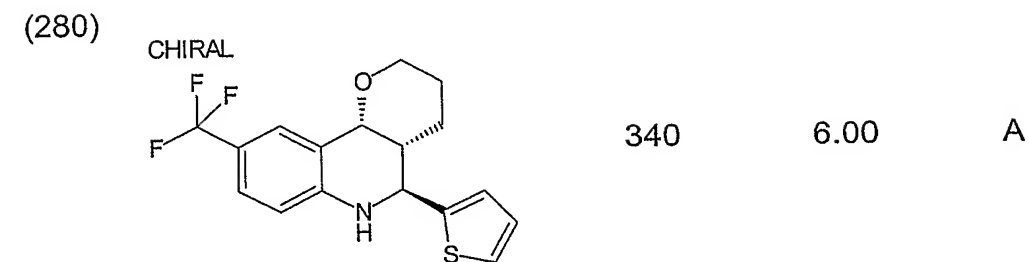
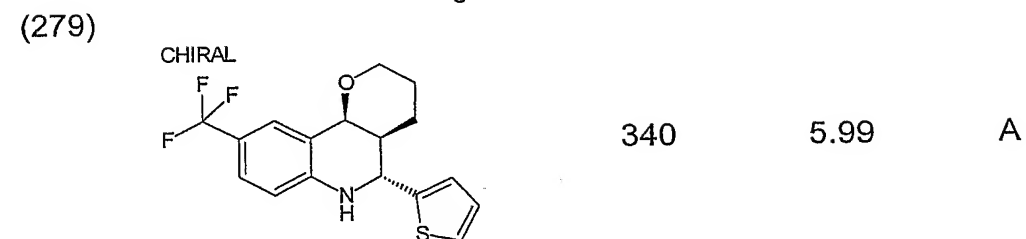
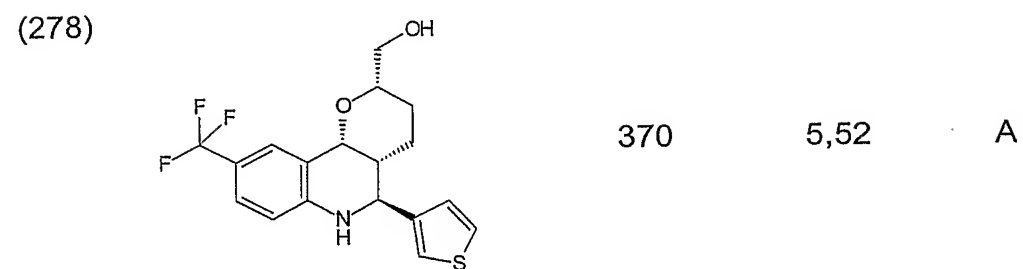
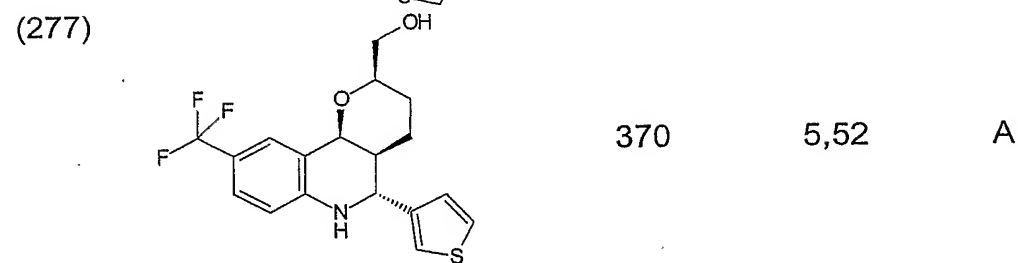
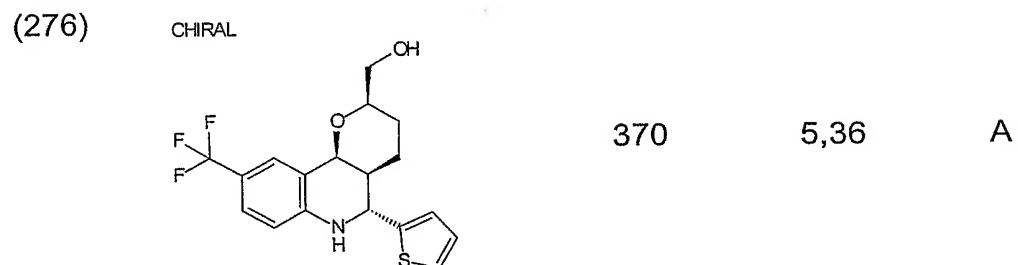
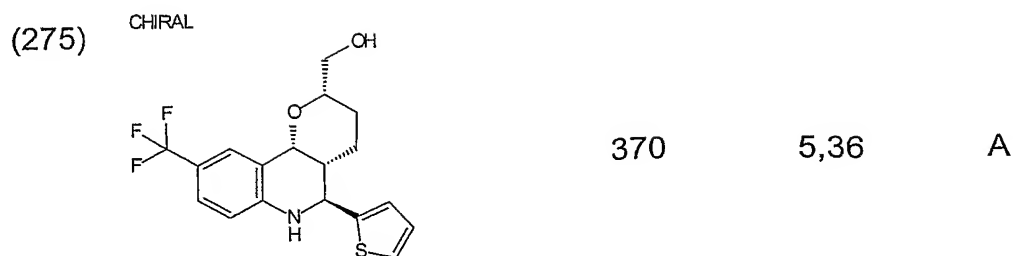
(274)



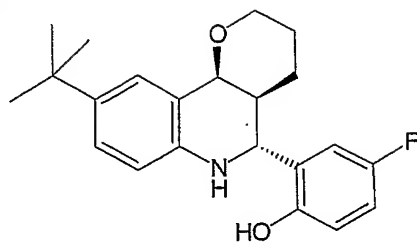
311

5,47

A



(281)

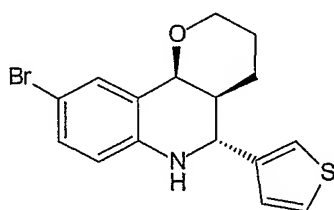


356

5,57

A

(282)

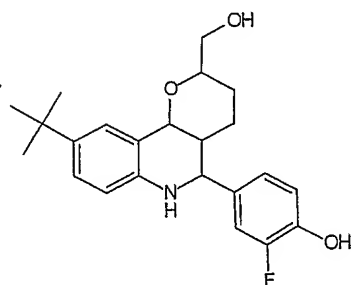


350/352

5,87

A

(283)

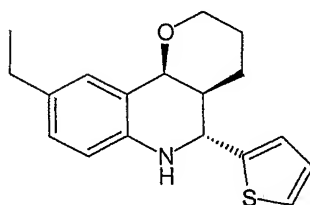


386

4.59/ 4.72

A

(284)

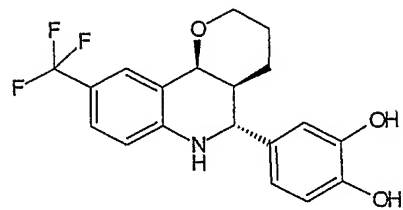


300

5,79

A

(285)

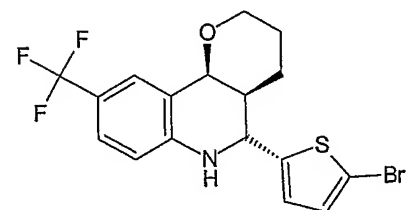


366

4,93

A

(286)



418/420

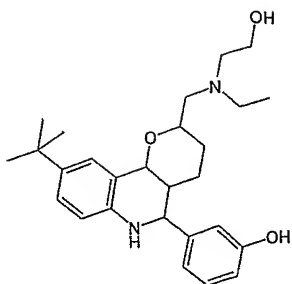
6,35

A



- 132 -

(287)

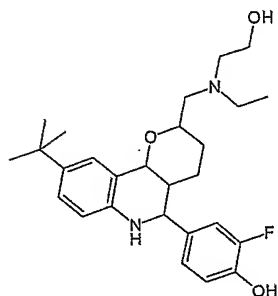


440

1,378

A

(288)

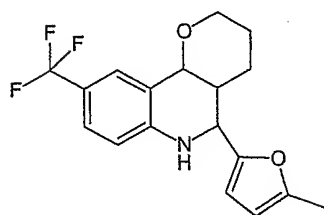


458

4,27

A

(289)

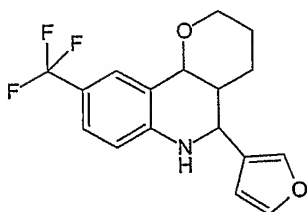


338

2,409

C

(290)

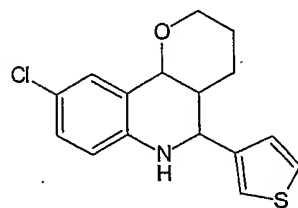


324

5,65

A

(291)

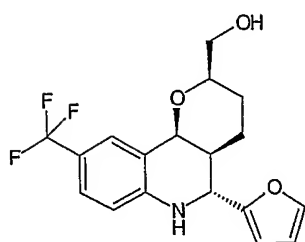


307

2,32

C

(292)

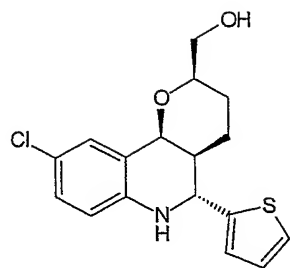


354

1,903

C

(293)

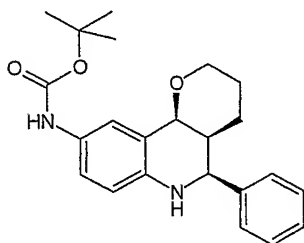


337

5,12

A

(294)

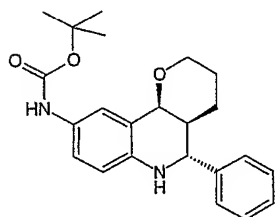


381

5,55

A

(295)

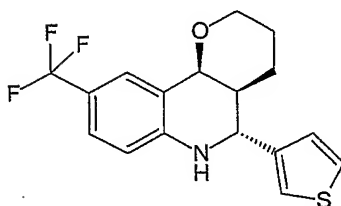


381

5,2

A

(296)

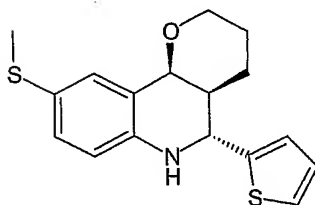


340

2,401

C

(297)

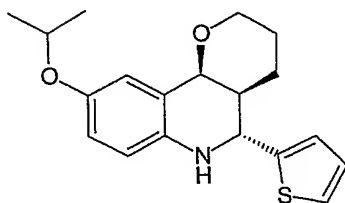


318

2,259

C

(298)

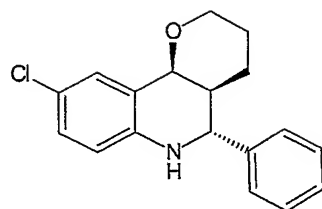


330

2,07

C

(299)

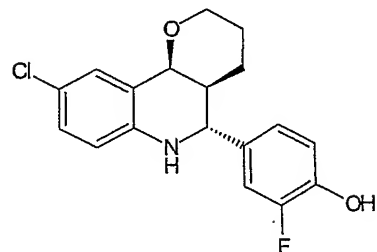


301

2,416

C

(300)

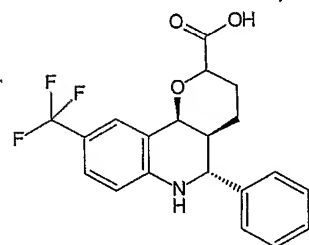


335

2,013

C

(301)

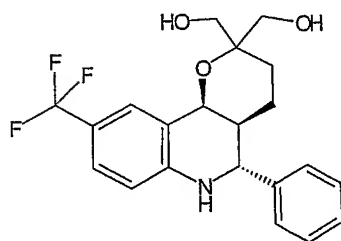


378

1.922/ 2.081

C

(302)

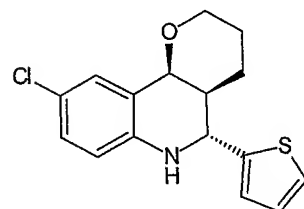


394

4,99

A

(303)

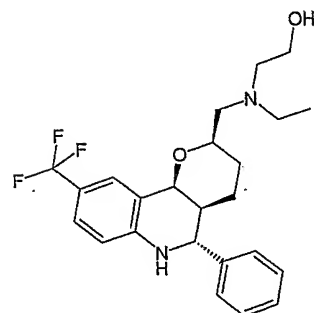


307

2,367

C

(304)

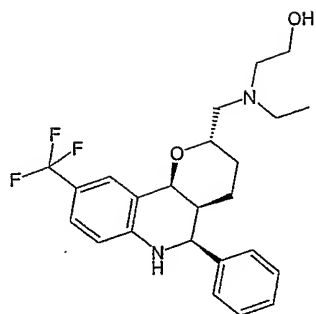


436

4,95

B

(305)



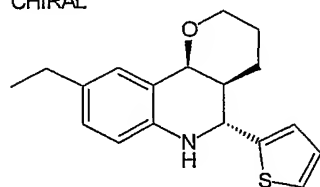
436

4,78

B

(306)

CHIRAL



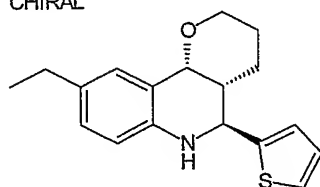
300

5.8

A

(307)

CHIRAL

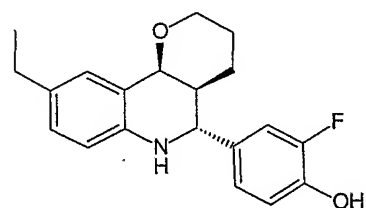


300

5.8

A

(308)

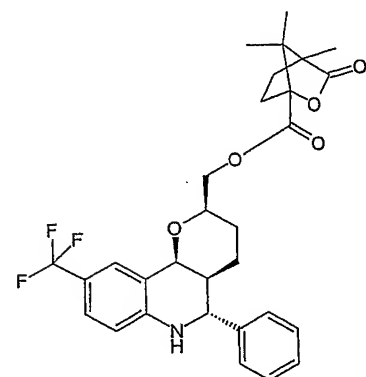


328

4,88

A

(309)

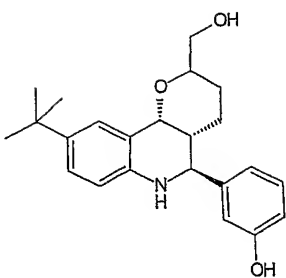
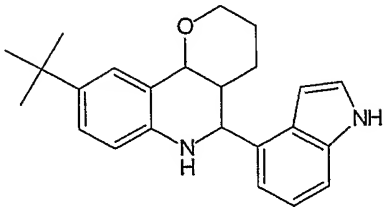
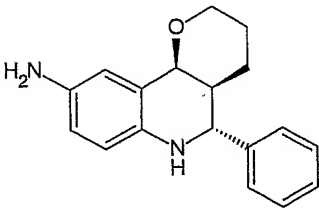
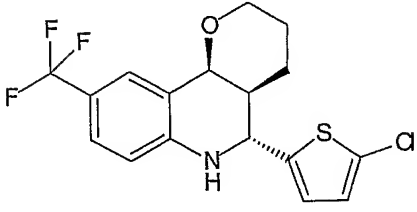
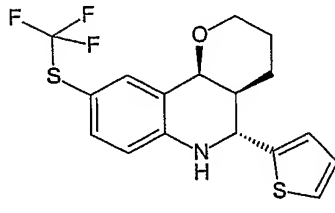
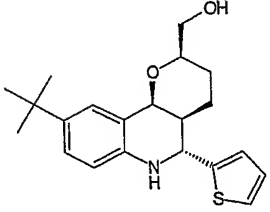


545

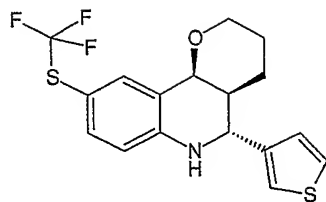
6,32

A

- 136 -

|       |   |     |      |   |
|-------|---|-----|------|---|
| (310) |    | 368 | 4,66 | B |
| (311) |    | 362 | 5,57 | A |
| (312) |   | 281 | 3,63 | A |
| (313) |  | 375 | 6,46 | A |
| (314) |  | 372 | 6,32 | A |
| (315) |  | 359 | 5,52 | A |

(316)

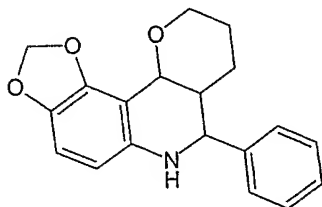


372

2,602

C

(317)

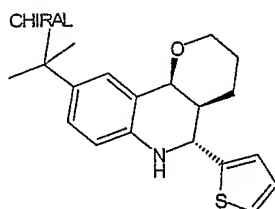


310

4.93/ 5.07

A

(318)

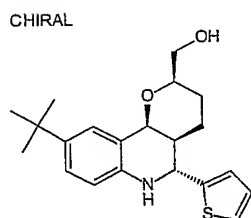


328

6.53

A

(319)

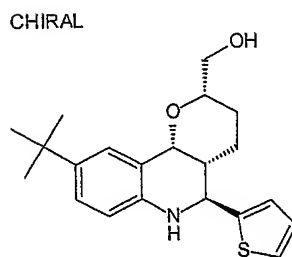


359

5.5

A

(320)

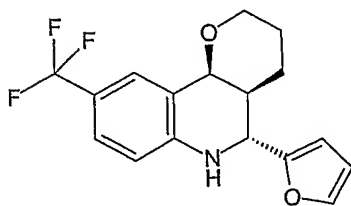


359

5.49

A

(321)

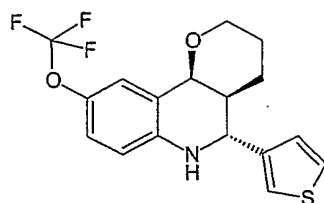


324

5,84

A

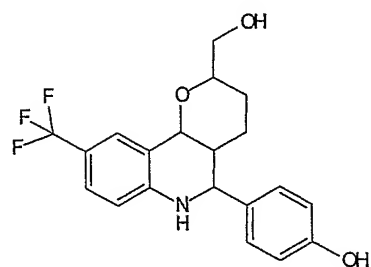
(322)



356

6,11 A

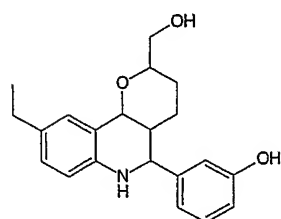
(323)



380

4.56/ 4.72 A

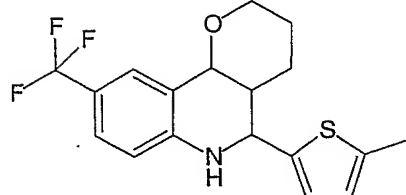
(324)



340

3.84/ 4.10 A

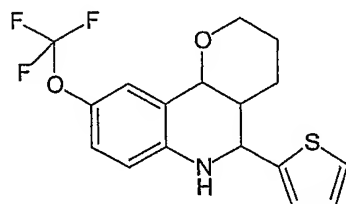
(325)



354

6,32 A

(326)

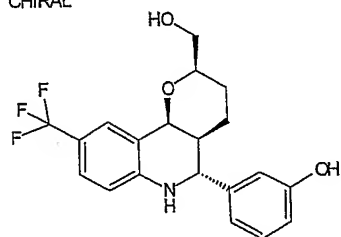


356

6,13 A

(327)

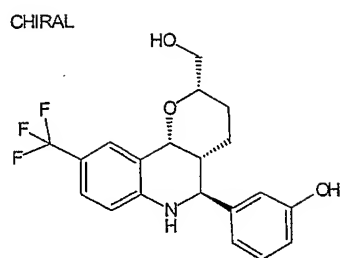
CHIRAL



380

4.72 A

(328)

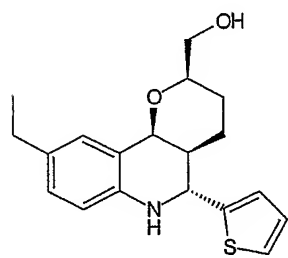


380

4.72

A

(329)

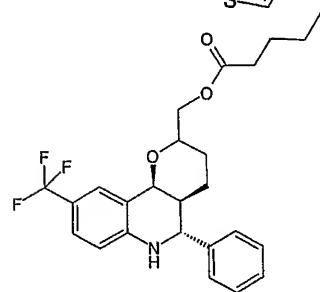


330

5,12

A

(330)

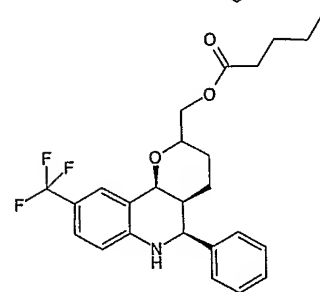


449

6.69

A

(331)

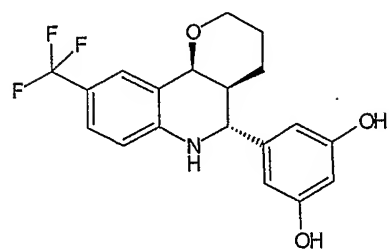


449

6.59

A

(332)

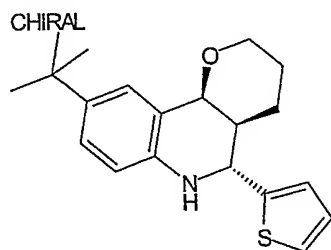


366

4,83

A

(333)

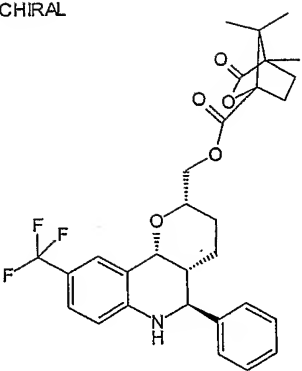
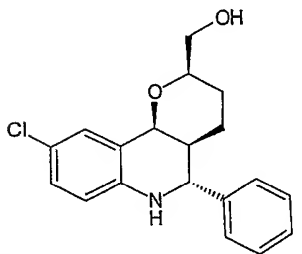
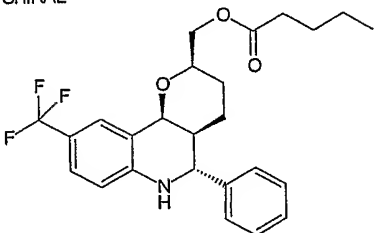
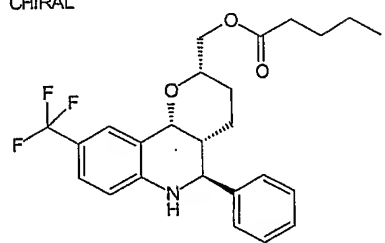
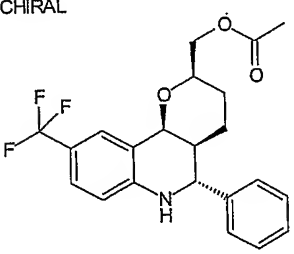


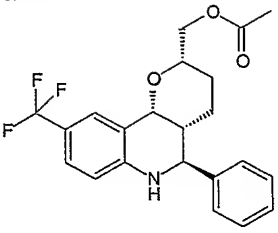
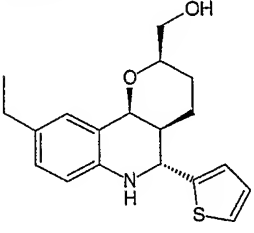
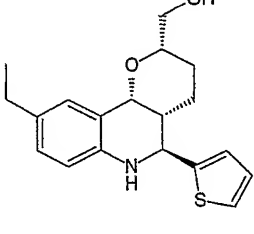
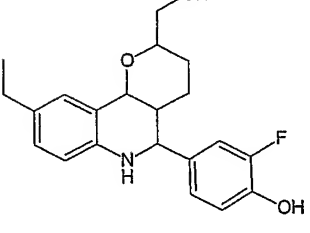
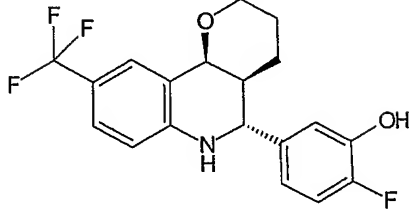
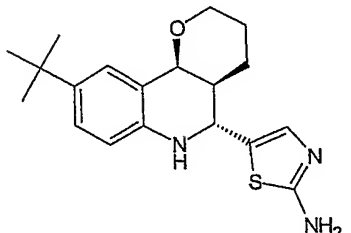
328

6.53

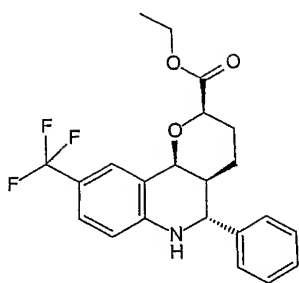
A



|       |        |   |     |      |   |
|-------|--------|---|-----|------|---|
| (334) | CHIRAL |    | 545 | 6.32 | A |
| (335) |        |    | 331 | 5,25 | A |
| (336) | CHIRAL |   | 449 | 6.64 | A |
| (337) | CHIRAL |  | 449 | 6.64 | A |
| (338) | CHIRAL |  | 406 | 6.03 | A |

|       |  |     |            |   |
|-------|--|-----|------------|---|
| (339) | CHIRAL<br>  | 406 | 6.03       | A |
| (340) | CHIRAL<br>  | 330 | 5.14       | A |
| (341) | CHIRAL<br> | 330 | 5.13       | A |
| (342) |           | 358 | 4.16/ 4.37 | A |
| (343) |           | 368 | 1,998      | C |
| (344) |           | 344 | 4,43       | A |

(345)

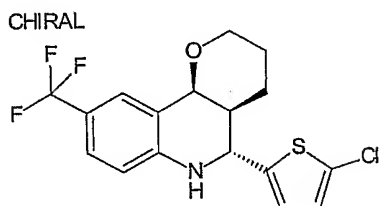


406

6,19

A

(346)

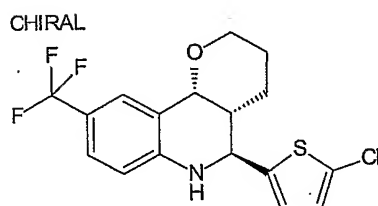


375

6,46

A

(347)

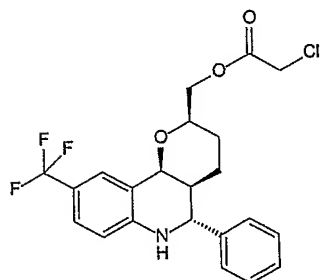


375

6,46

A

(348)

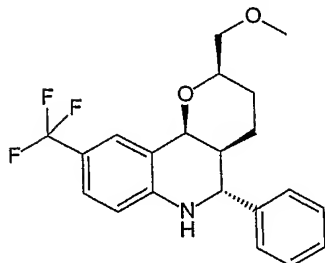


441

6,21

A

(349)

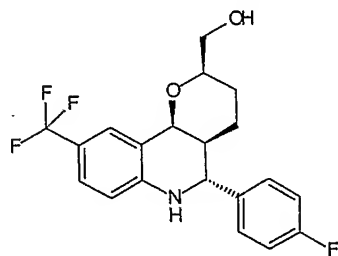


378

6,08

A

(350)

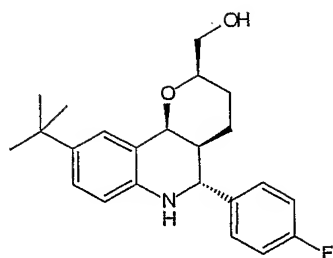


382

5,49

A

(351)

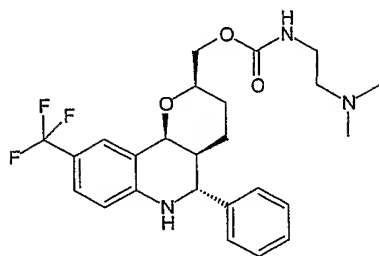


370

5,49

A

(352)

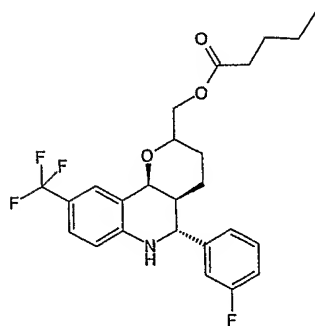


479

4,77

A

(353)

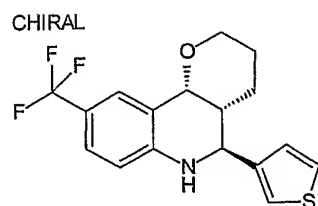


466

6,93

B

(354)

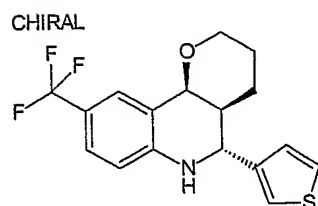


340

5.93

A

(355)

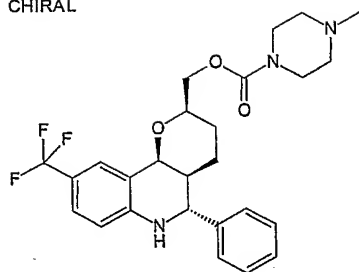


340

5.92

A

(356) CHIRAL

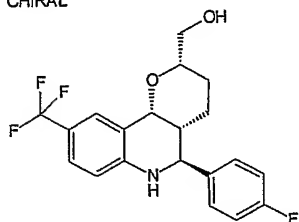


491

4,83

A

(357) CHIRAL

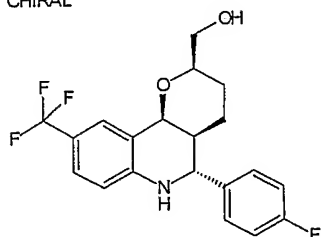


382

## 5.5

A

(358) CHIRAL

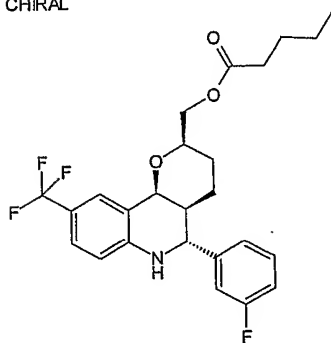


382

5.51

A

(359) CHIRAL

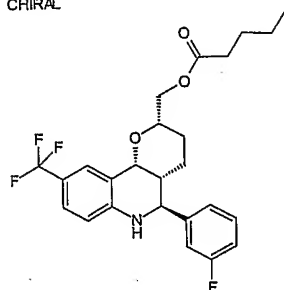


466

6,92

B

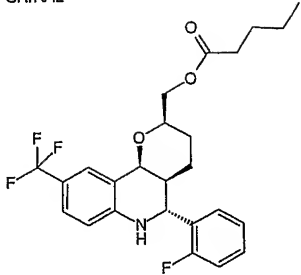
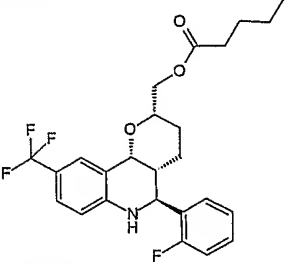
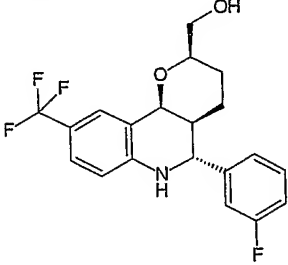
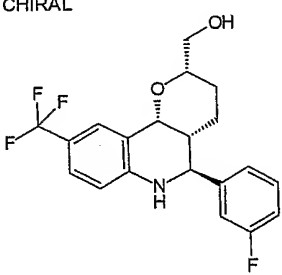
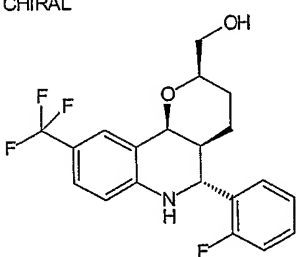
(360) CHIRAL



466

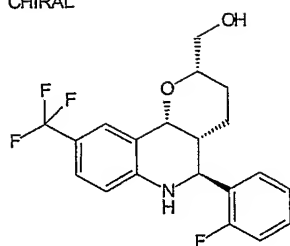
6,93

B

|       |   |     |      |   |
|-------|---|-----|------|---|
| (361) | CHIRAL<br>   | 466 | 6,72 | A |
| (362) | CHIRAL<br>   | 466 | 6,72 | A |
| (363) | CHIRAL<br>  | 382 | 5,64 | B |
| (364) | CHIRAL<br> | 382 | 5,64 | B |
| (365) | CHIRAL<br> | 382 | 5,6  | A |

(366)

CHIRAL

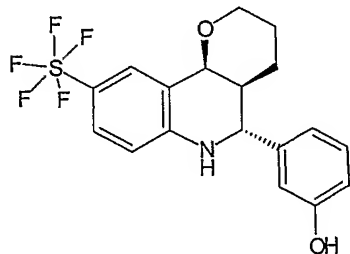


382

5,6

A

(367)



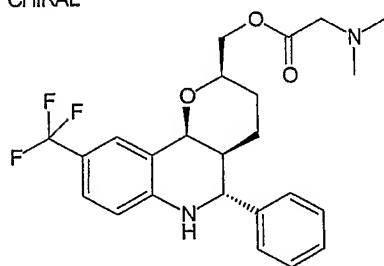
408

5,68

A

(368)

CHIRAL

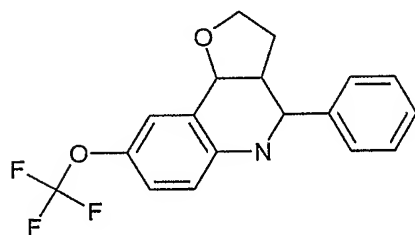


449

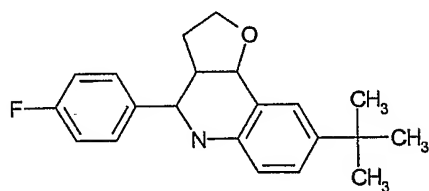
5,01

A

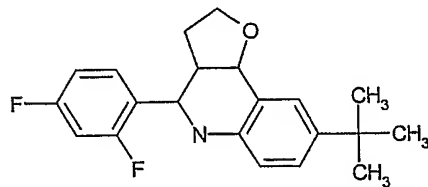
(369)



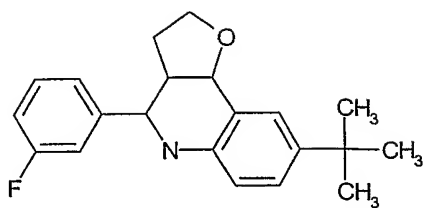
(370)



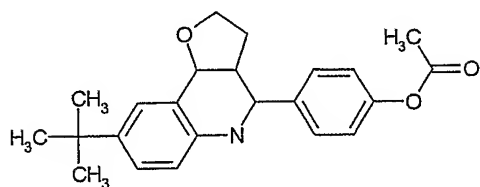
(371)



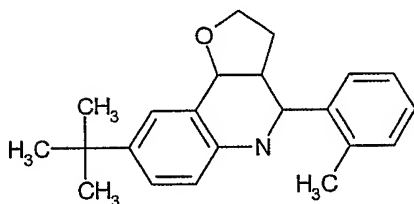
(372)



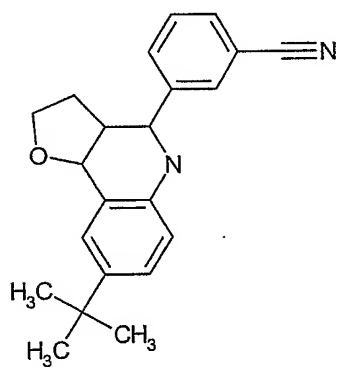
(373)



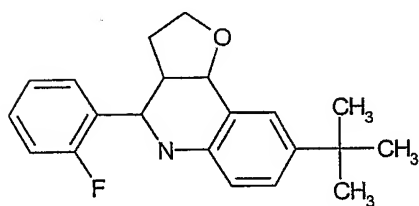
(374)



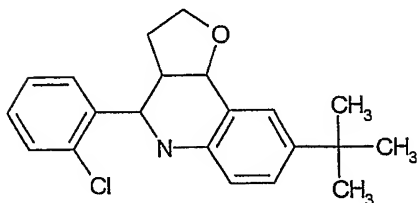
(375)



(376)

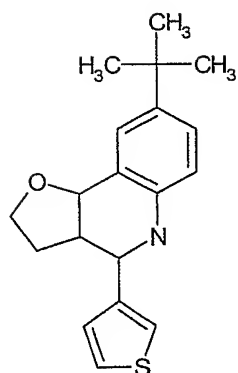


(377)

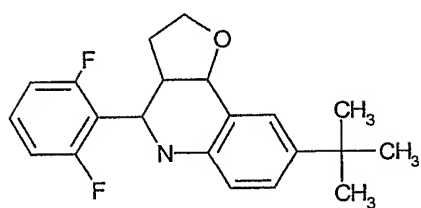




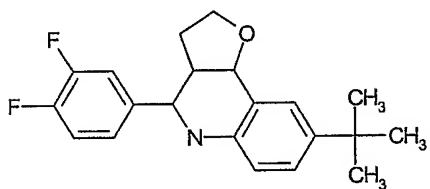
(378)



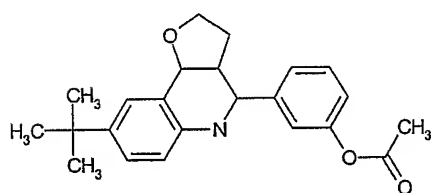
(379)



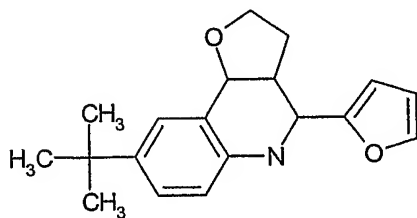
(380)



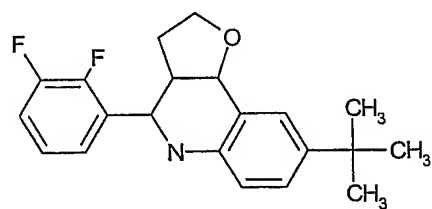
(381)



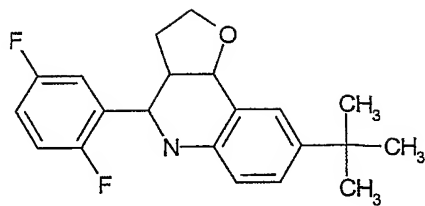
(382)



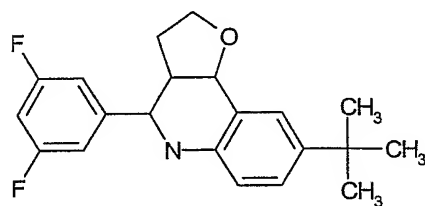
(383)



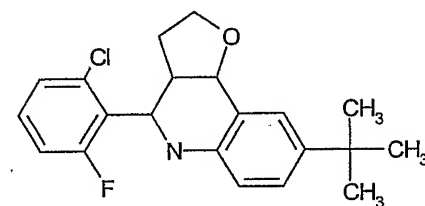
(384)



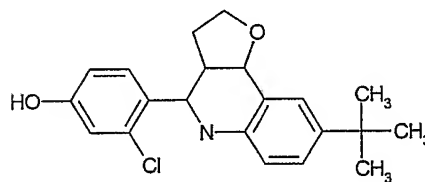
(385)



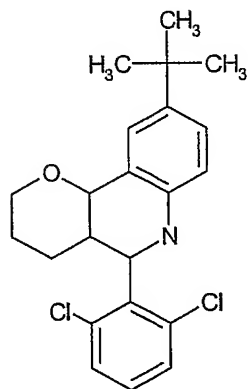
(386)



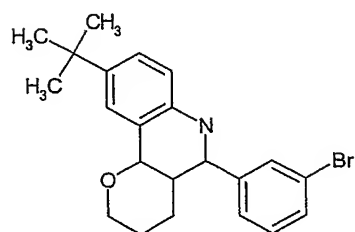
(387)



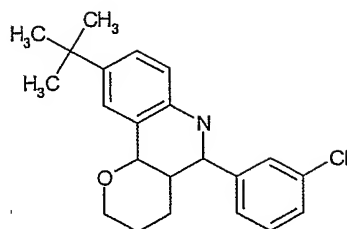
(388)



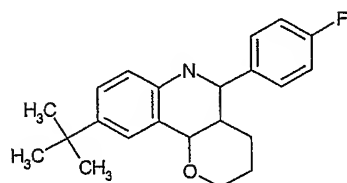
(389)



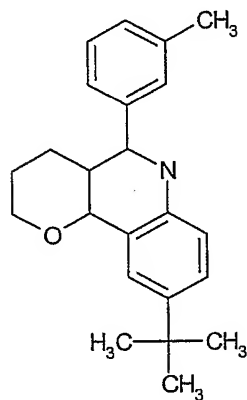
(390)



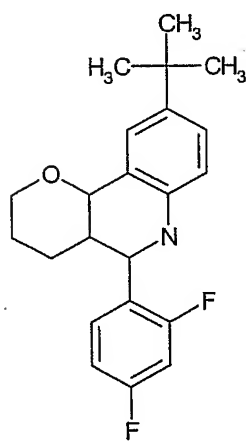
(391)



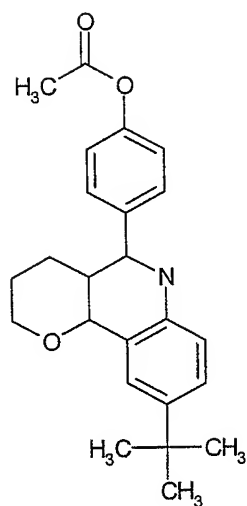
(392)



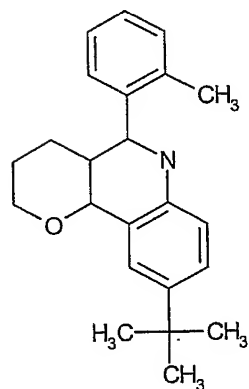
(393)



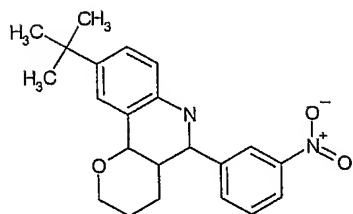
(394)



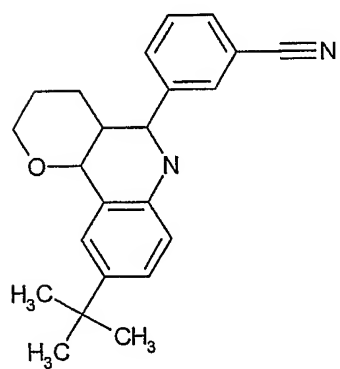
(395)



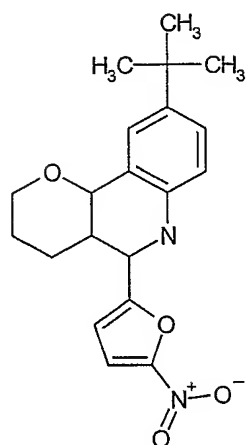
(396)



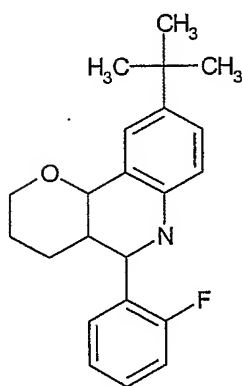
(397)



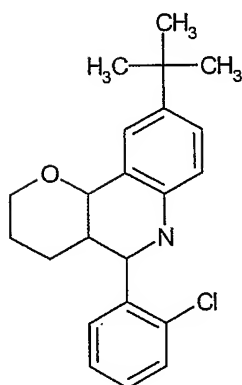
(398)



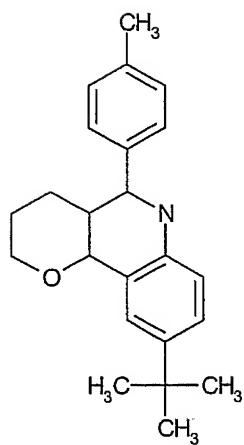
(399)



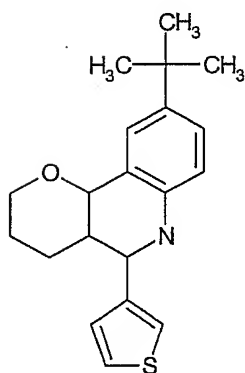
(400)



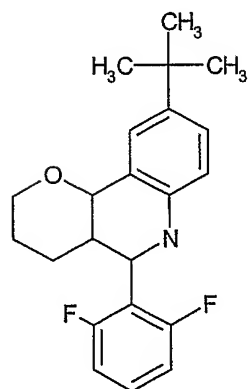
(401)



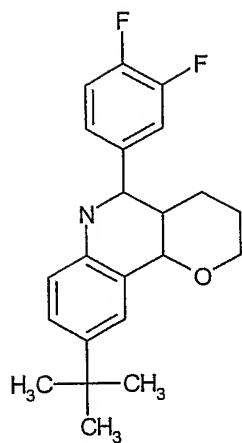
(402)



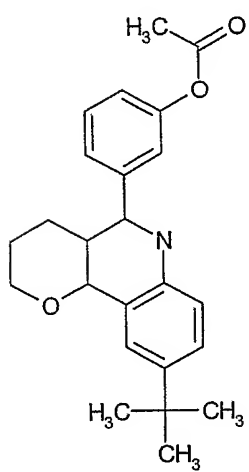
(403)



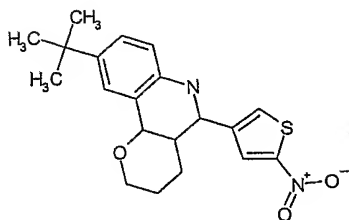
(404)



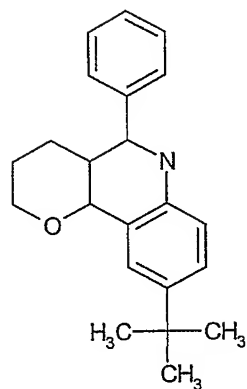
(405)



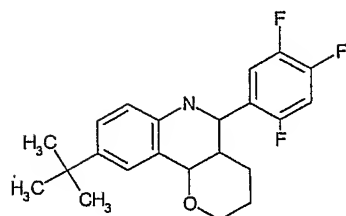
(406)



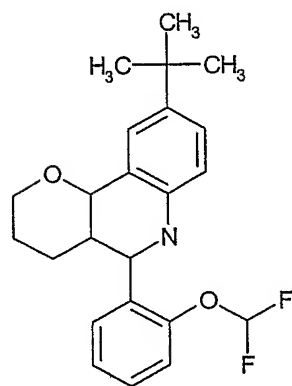
(407)



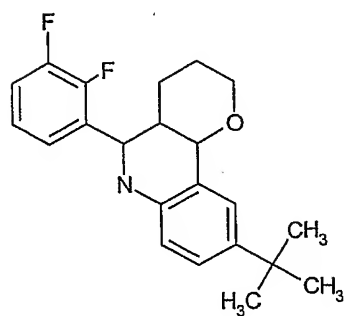
(408)



(409)

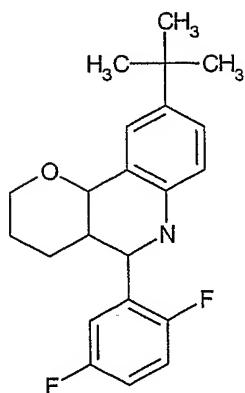


(410)

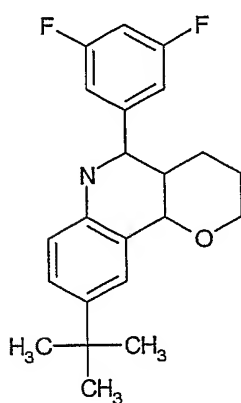




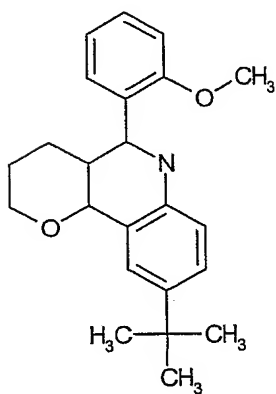
(411)



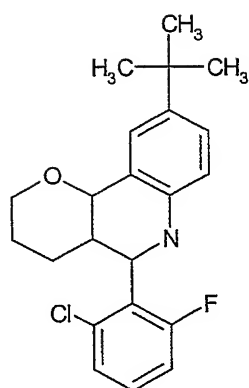
(412)



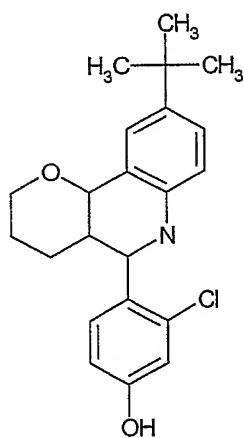
(413)



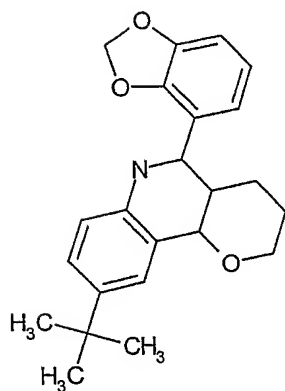
(414)



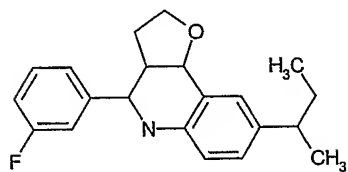
(415)



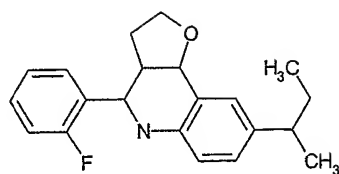
(416)



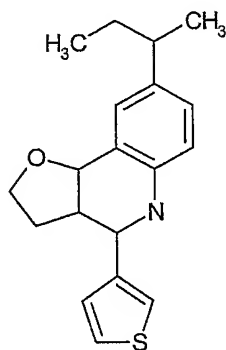
(417)



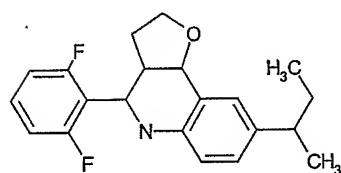
(418)



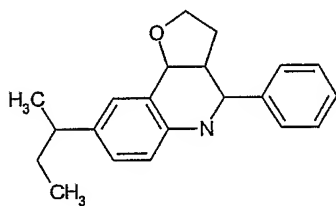
(419)



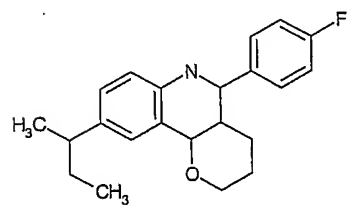
(420)



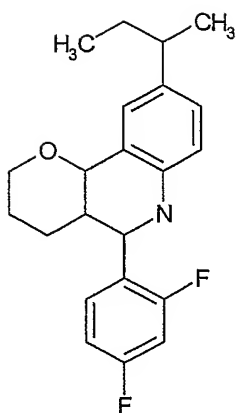
(421)



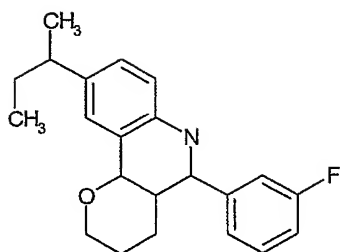
(422)



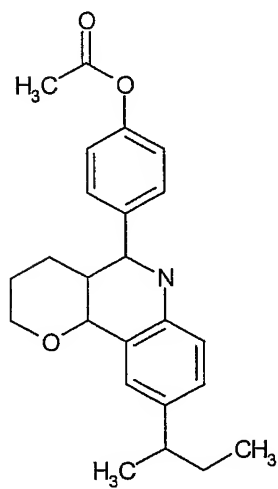
(423)



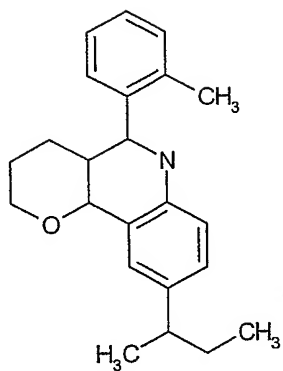
(424)



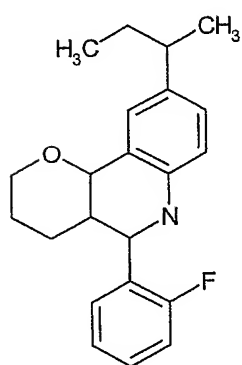
(425)



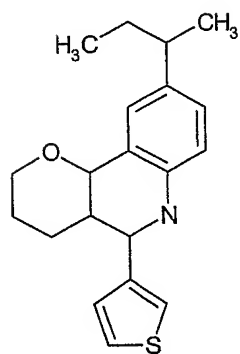
(426)



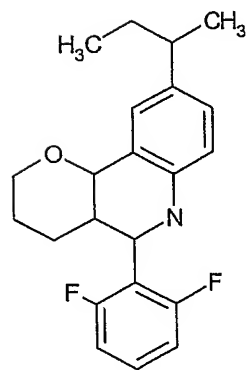
(427)



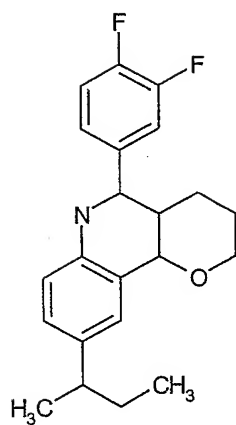
(428)



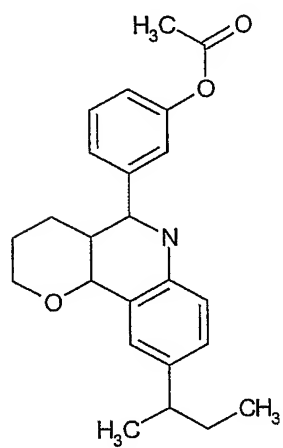
(429)



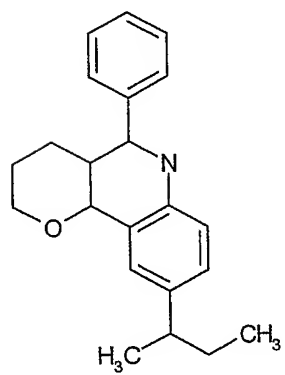
(430)



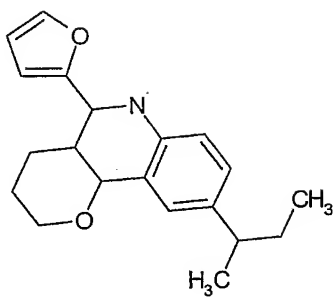
(431)



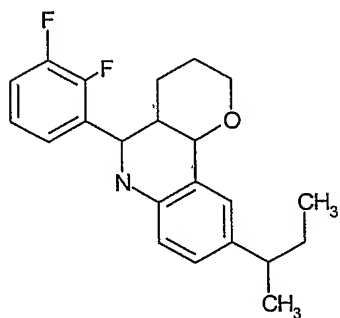
(432)



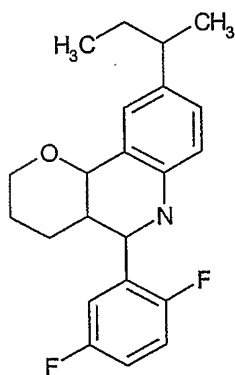
(433)



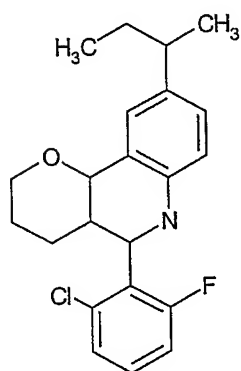
(434)



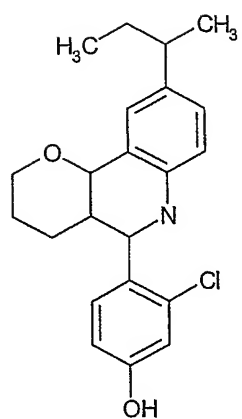
(435)



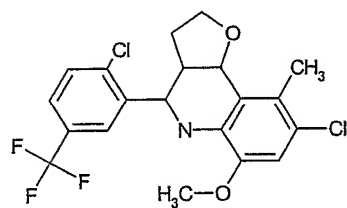
(436)



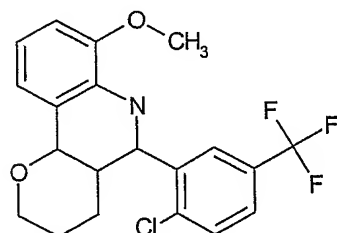
(437)



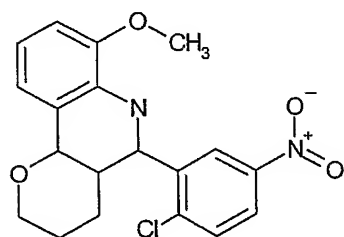
(438)



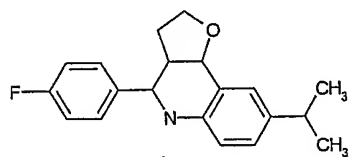
(439)



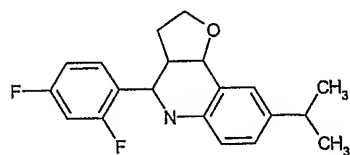
(440)



(441)

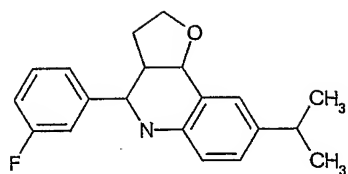


(442)

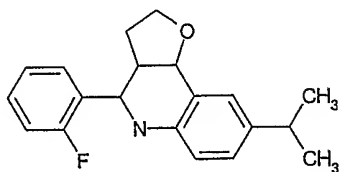




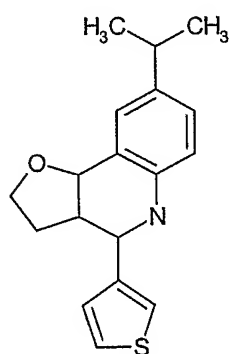
(443)



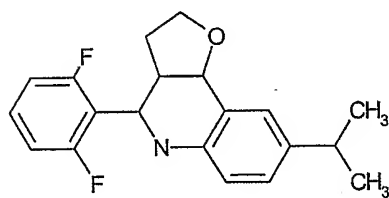
(444)



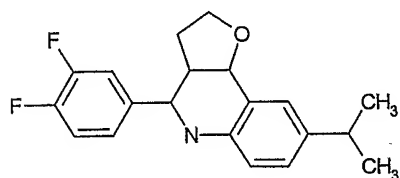
(445)



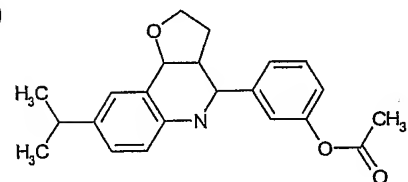
(446)



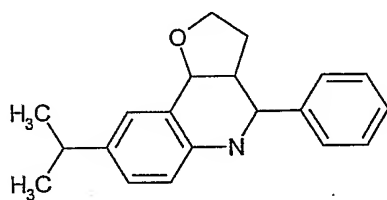
(447)



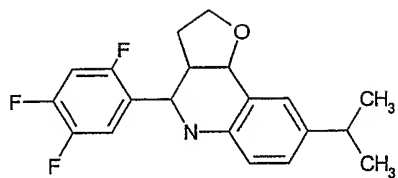
(448)



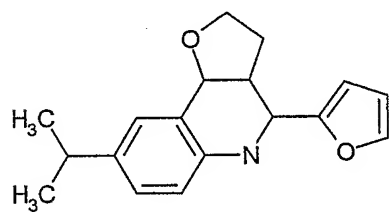
(449)



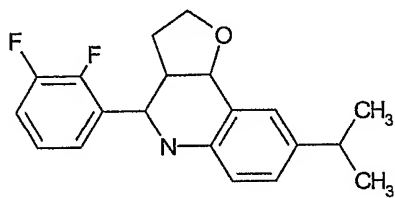
(450)



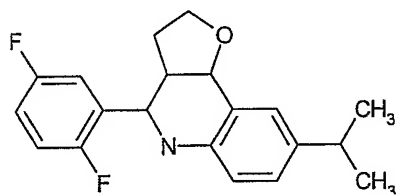
(451)



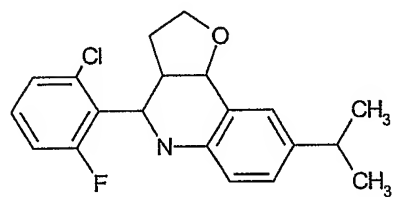
(452)



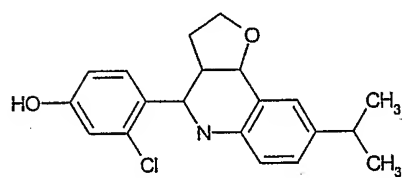
(453)



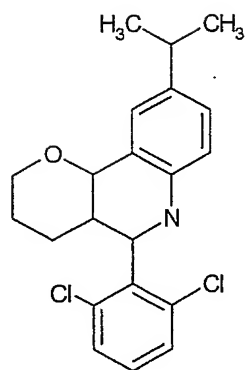
(454)



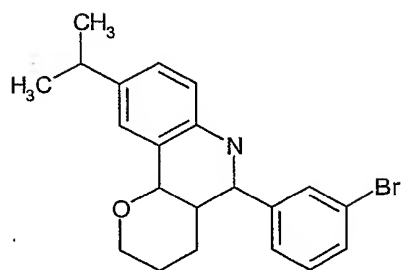
(455)



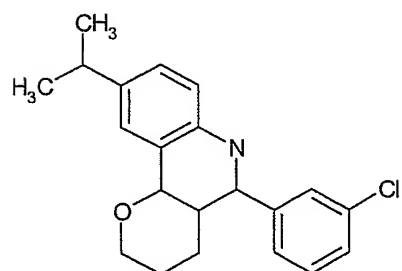
(456)



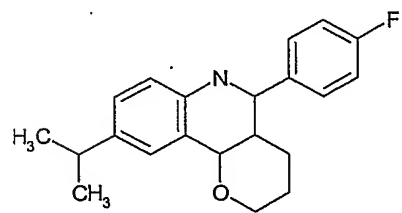
(457)



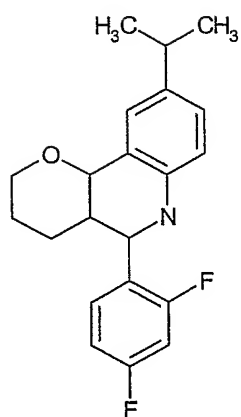
(458)



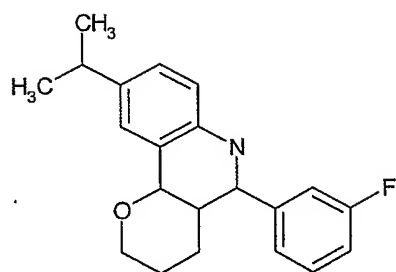
(459)



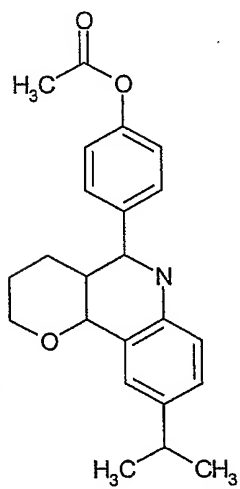
(460)



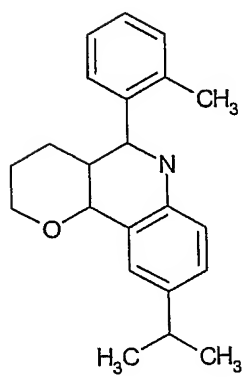
(461)

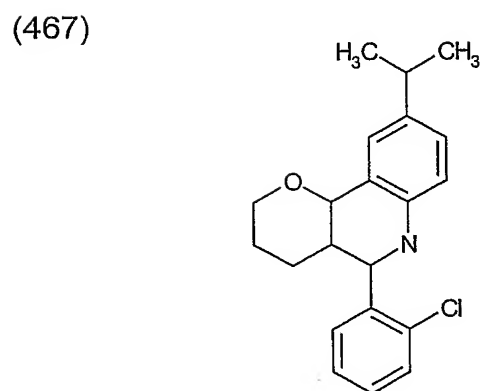
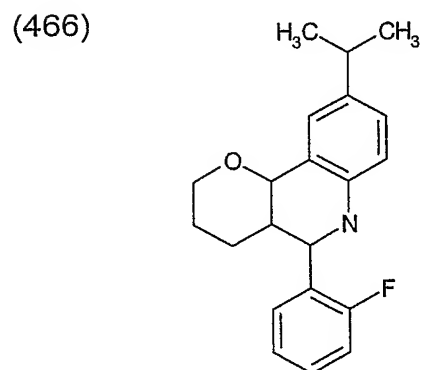
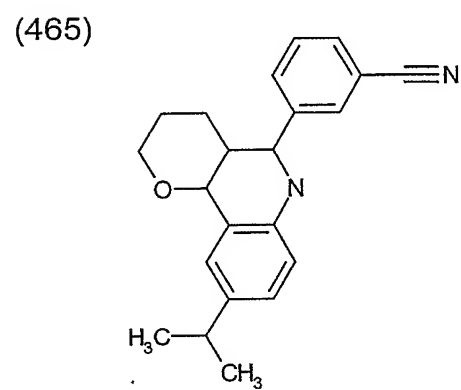
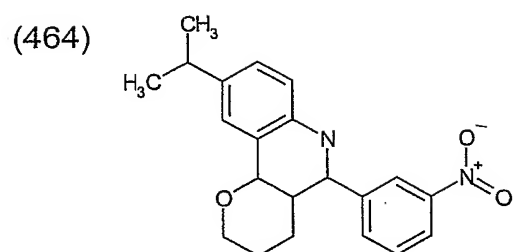


(462)

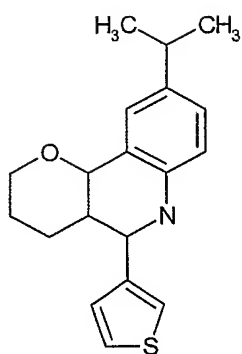


(463)

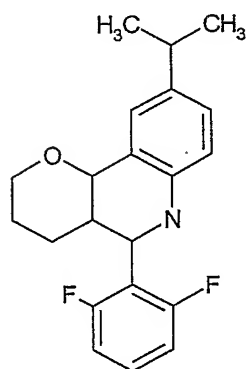




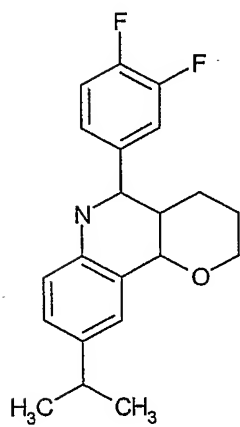
(468)



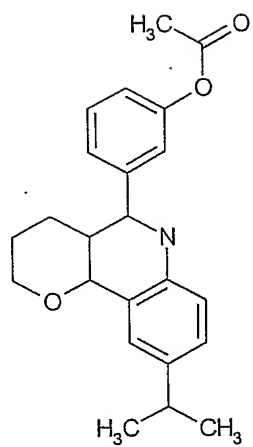
(469)



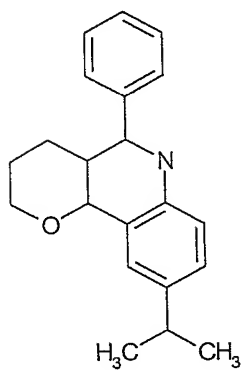
(470)



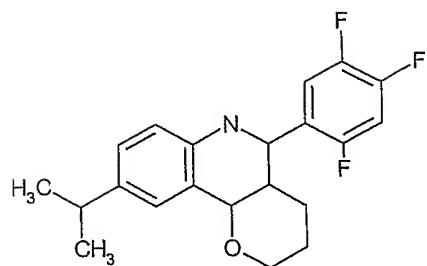
(471)



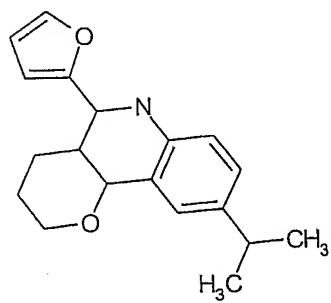
(472)



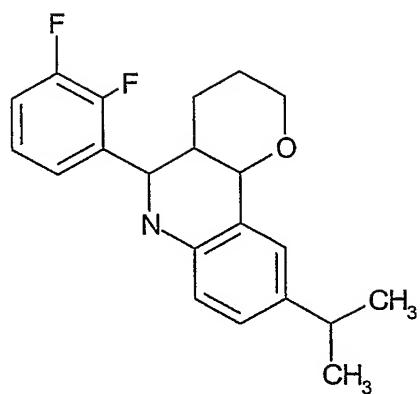
(473)



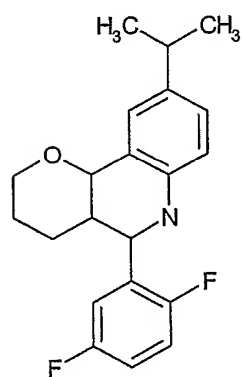
(474)



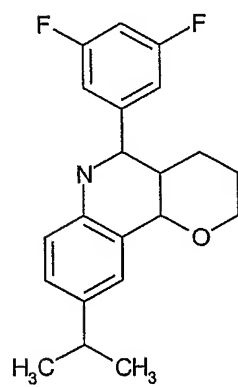
(475)



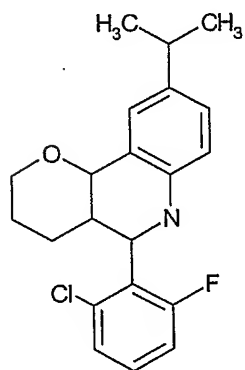
(476)



(477)

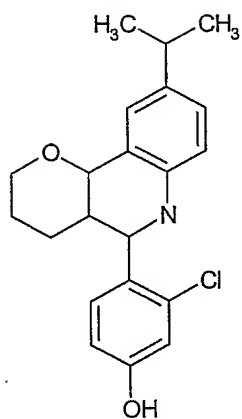


(478)

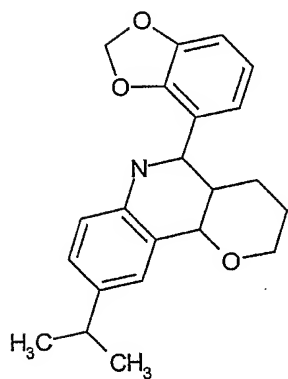




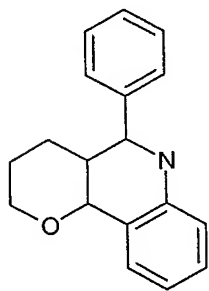
(479)



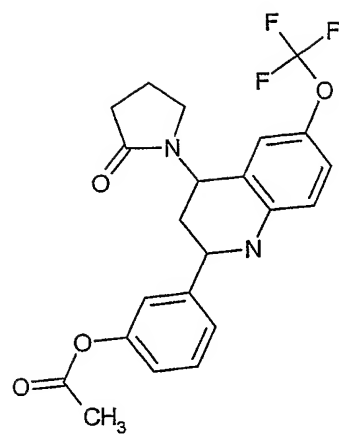
(480)



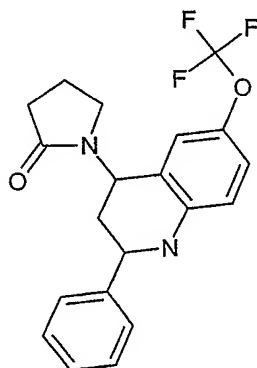
(481)



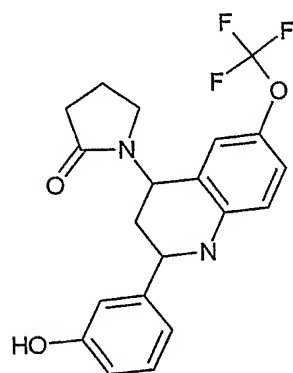
(482)



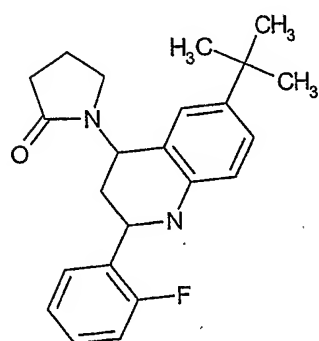
(483)



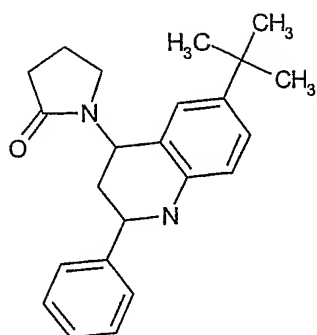
(484)



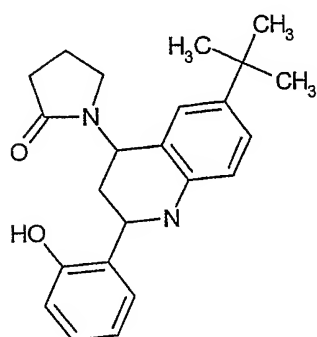
(485)



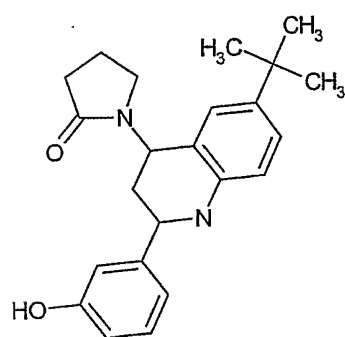
(486)



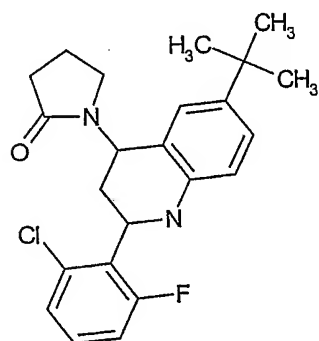
(487)



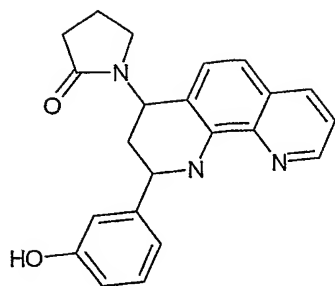
(488)



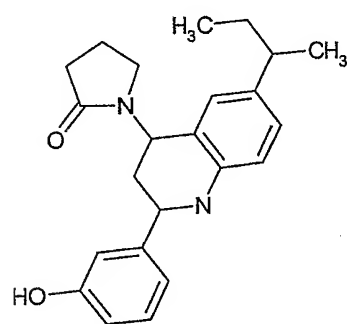
(489)



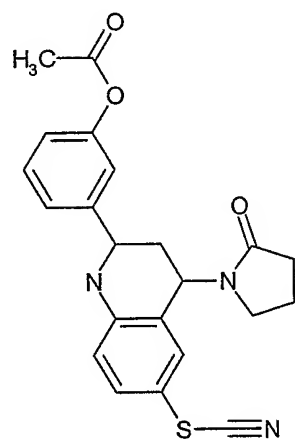
(490)



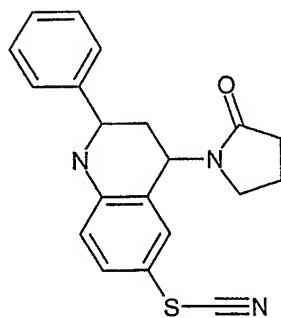
(491)



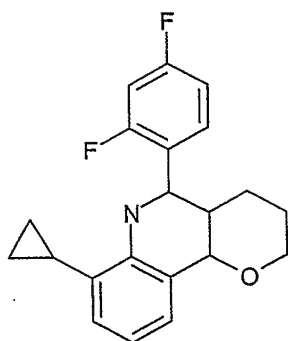
(492)



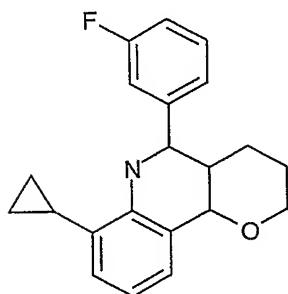
(493)



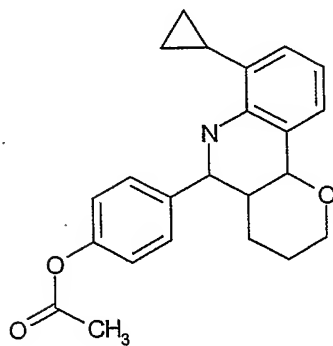
(494)



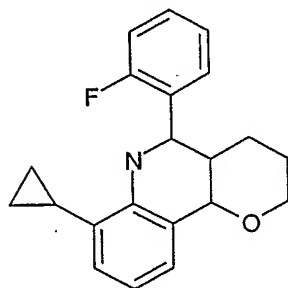
(495)



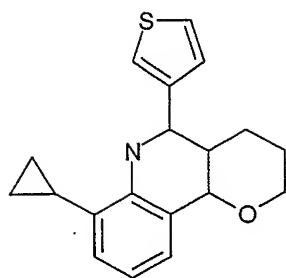
(496)



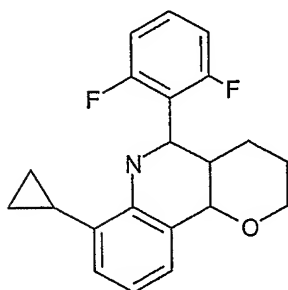
(497)



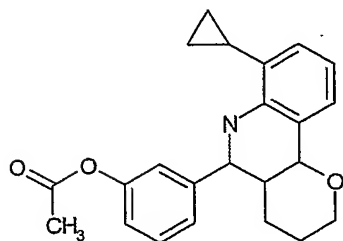
(498)



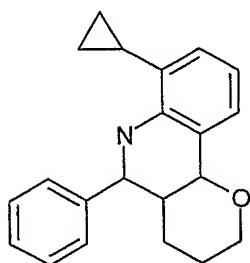
(499)



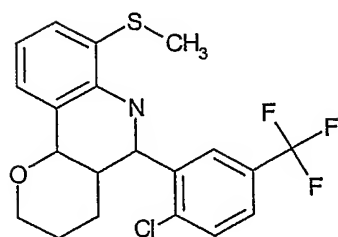
(500)



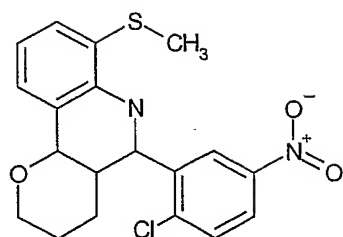
(501)



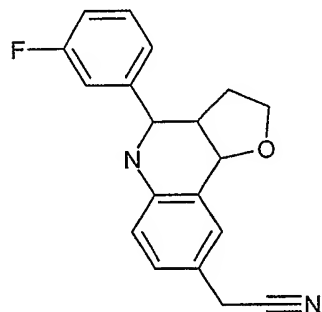
(502)



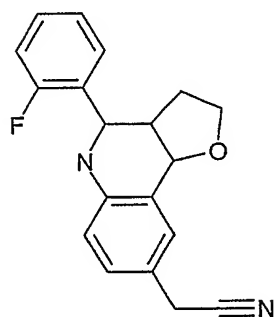
(503)



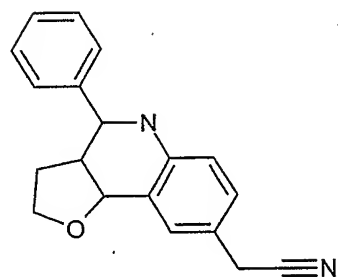
(504)



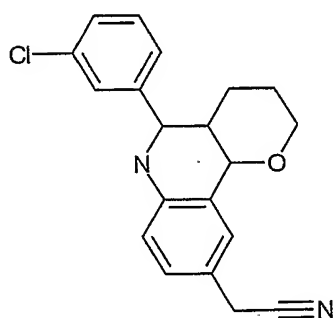
(505)



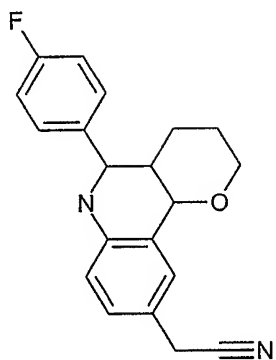
(506)



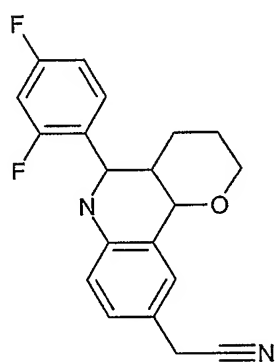
(507)



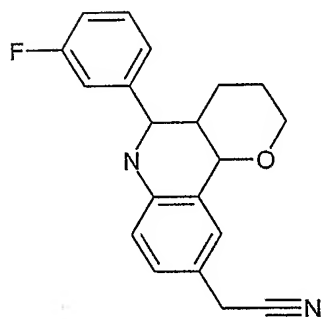
(508)



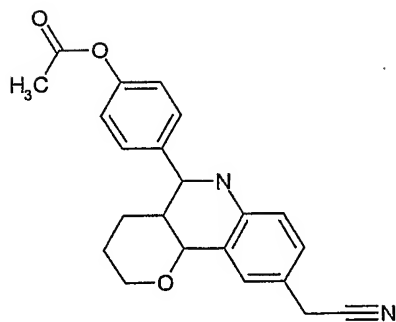
(509)



(510)

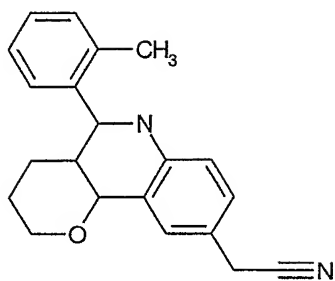


(511)

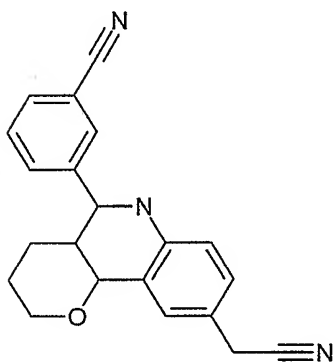




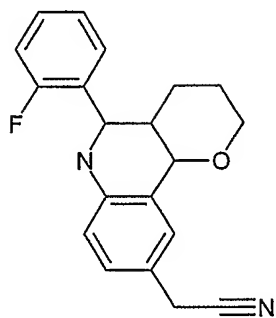
(512)



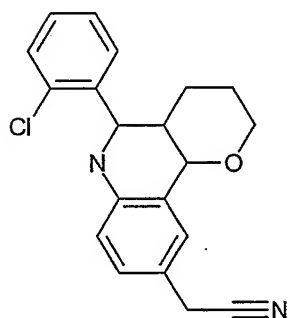
(513)



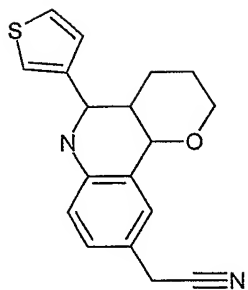
(514)



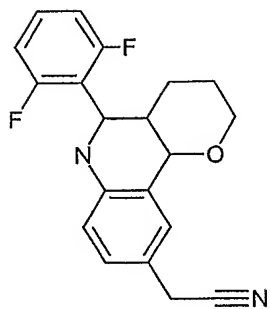
(515)



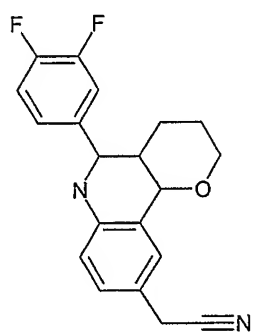
(516)



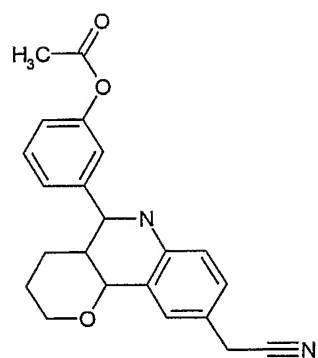
(517)



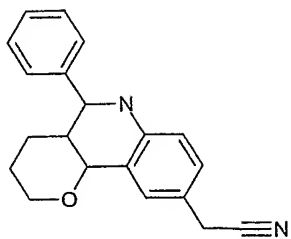
(518)



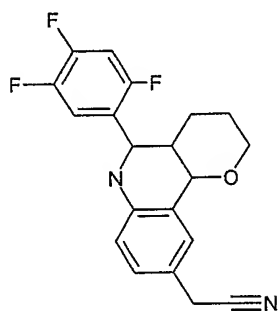
(519)



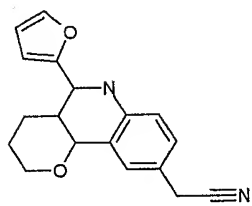
(520)



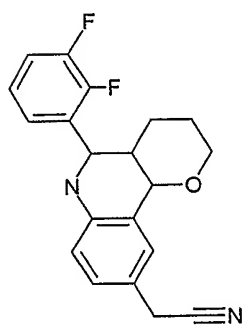
(521)



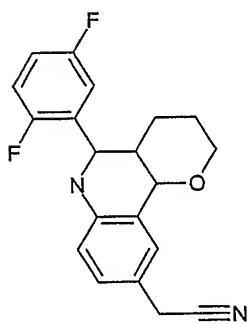
(522)



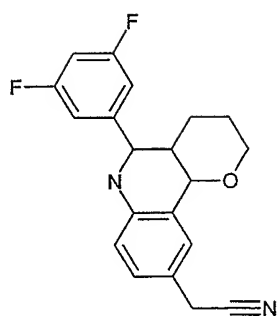
(523)



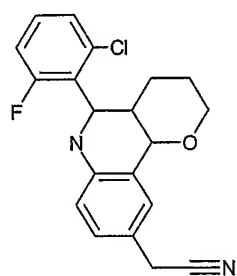
(524)



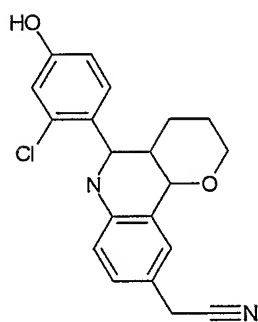
(525)



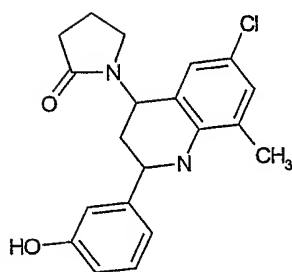
(526)



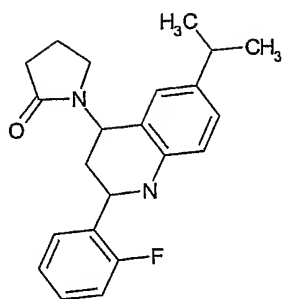
(527)



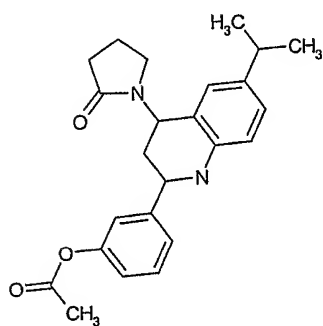
(528)



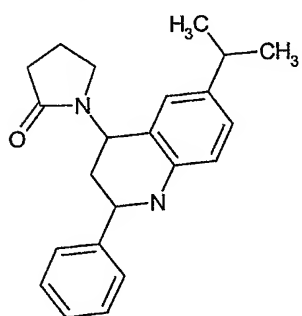
(529)



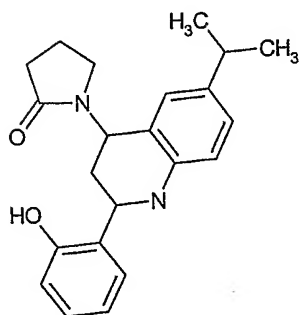
(530)



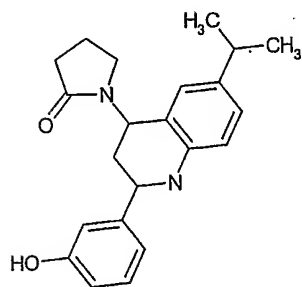
(531)



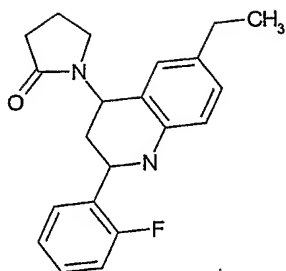
(532)



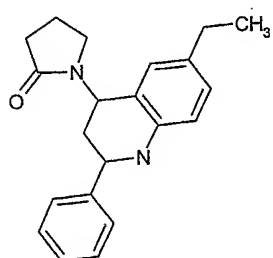
(533)



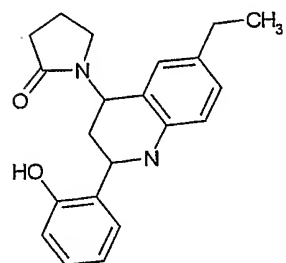
(534)



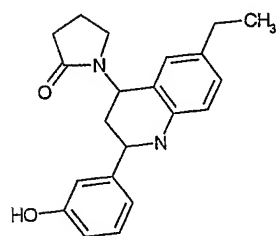
(535)



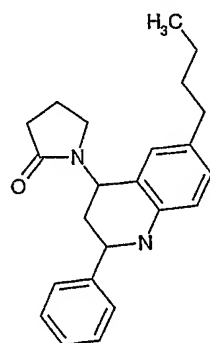
(536)



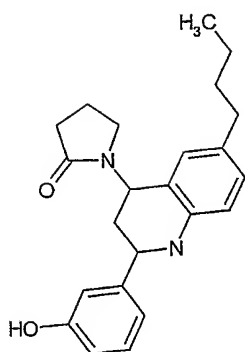
(537)



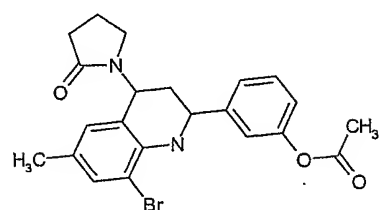
(538)



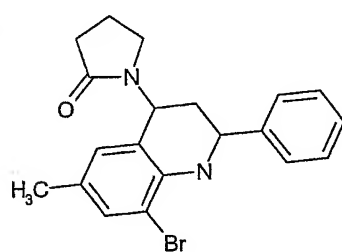
(539)



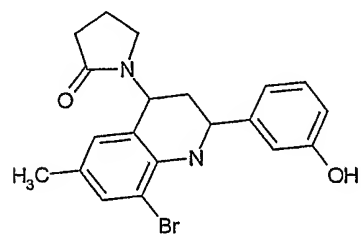
(540)



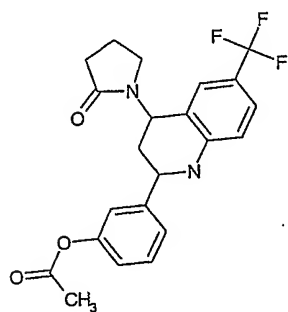
(541)



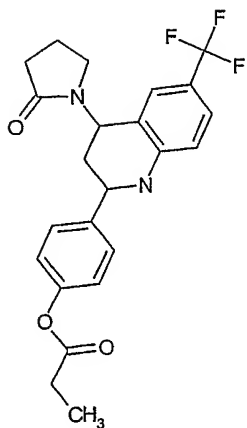
(542)



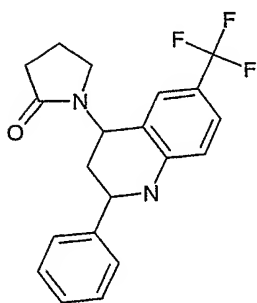
(543)



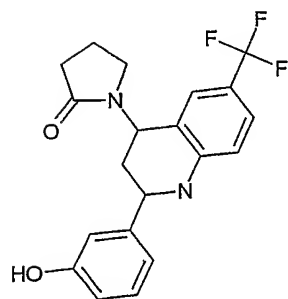
(544)



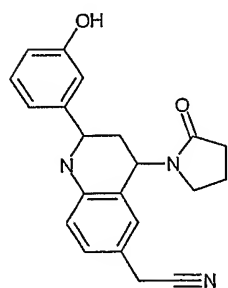
(545)



(546)

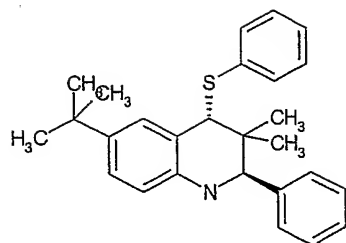


(547)

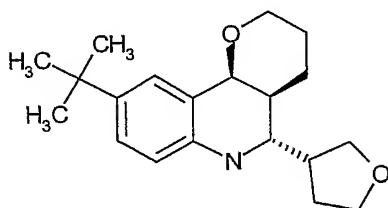




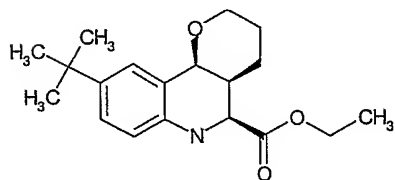
(548)



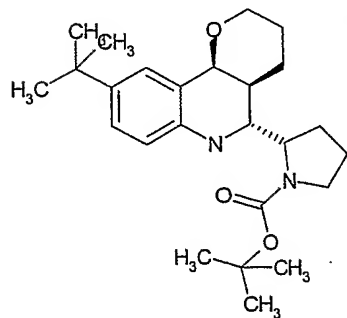
(549)



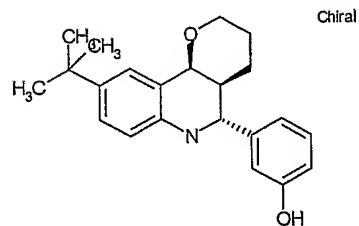
(550)



(551)

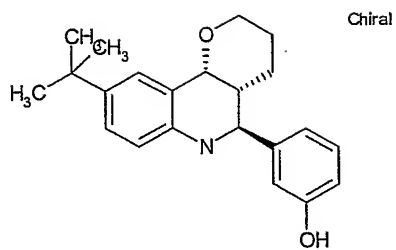


(552)



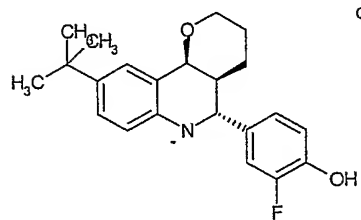
Chiral

(553)



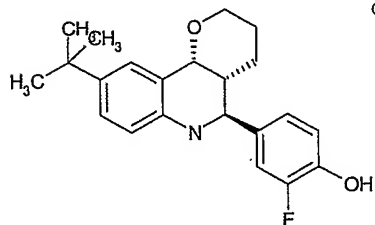
Chiral

(554)



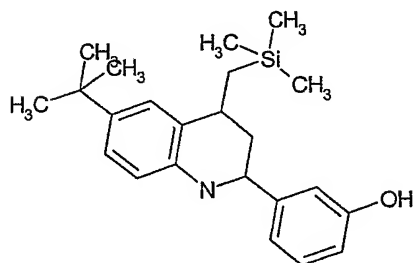
Chiral

(555)

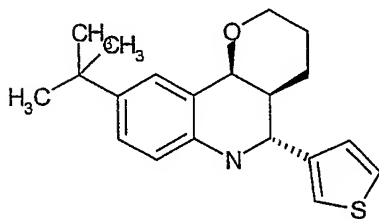


Chiral

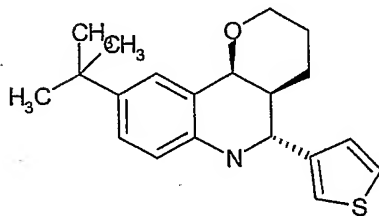
(556)



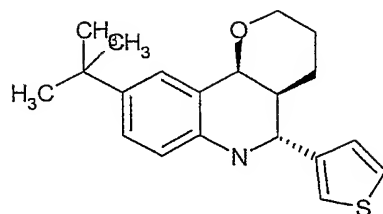
(557)



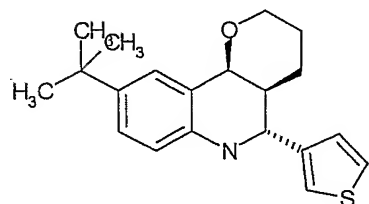
(558)



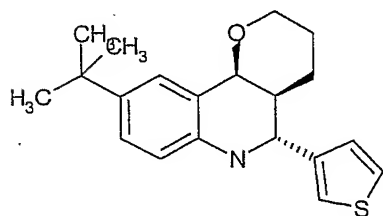
(559)



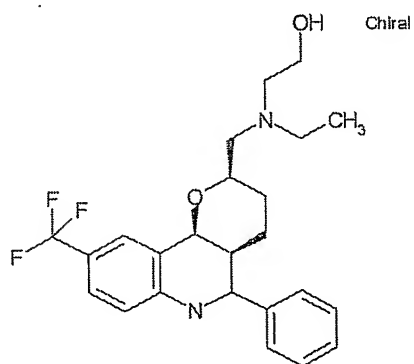
(560)



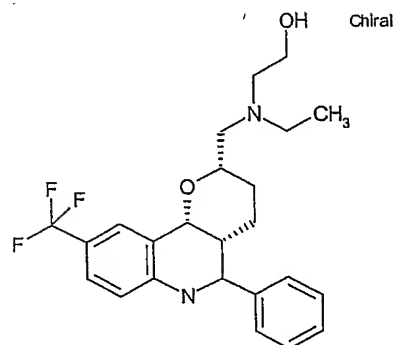
(561)



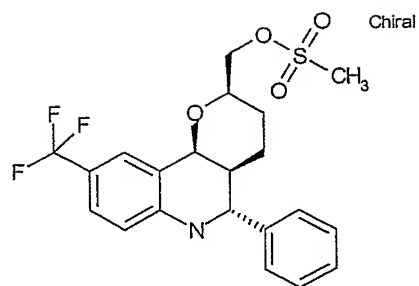
(562)



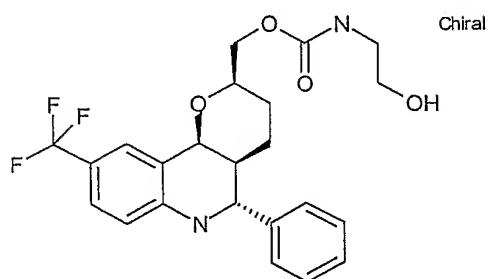
(563)



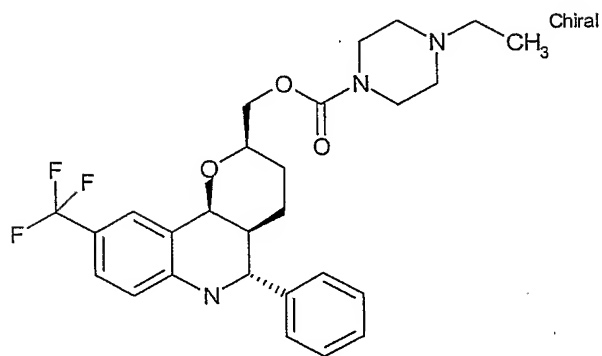
(564)



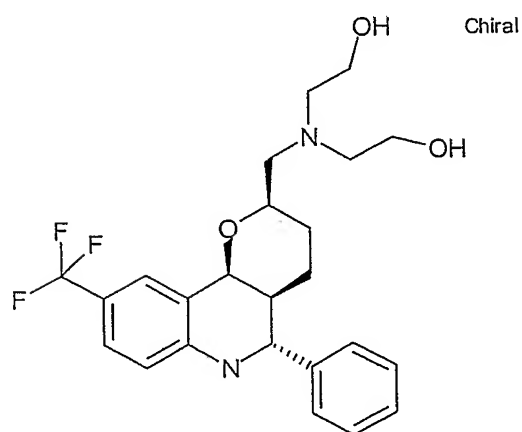
(565)



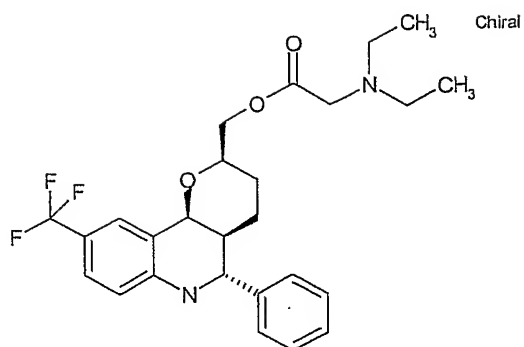
(566)



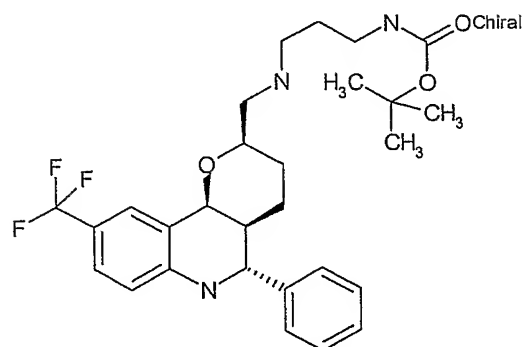
(567)



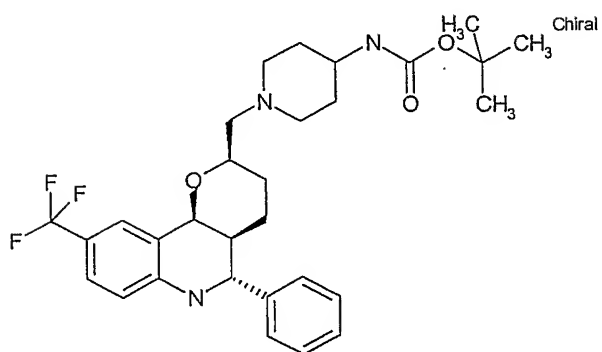
(568)



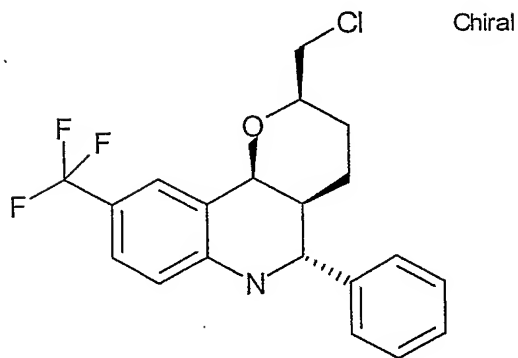
(569)



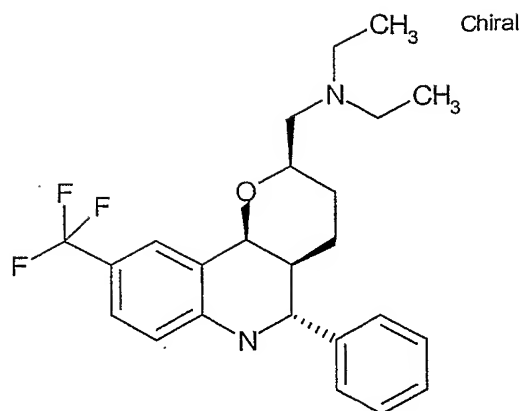
(570)



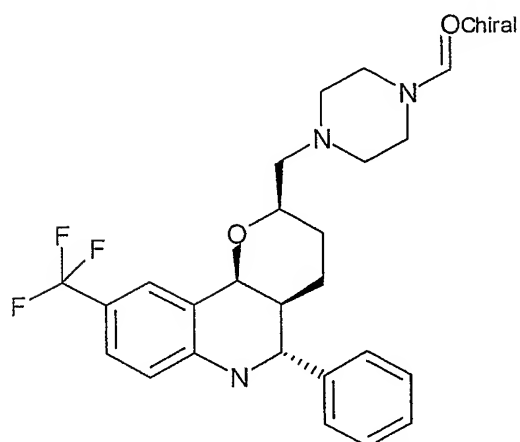
(571)



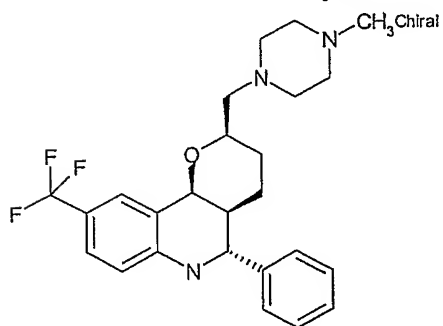
(572)



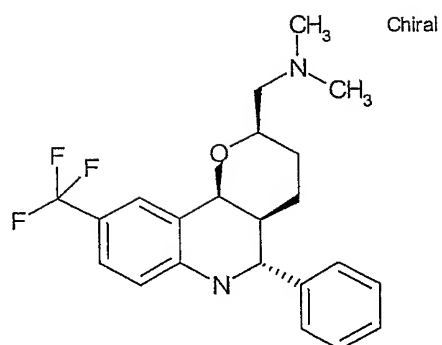
(573)



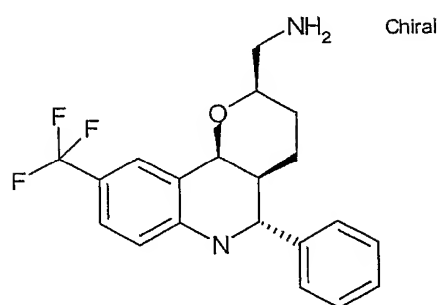
(574)



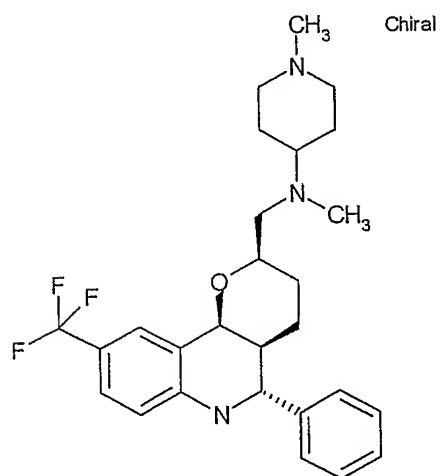
(575)



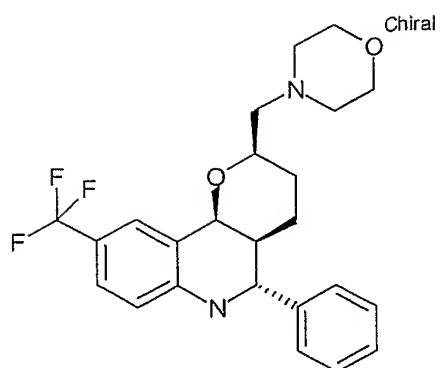
(576)



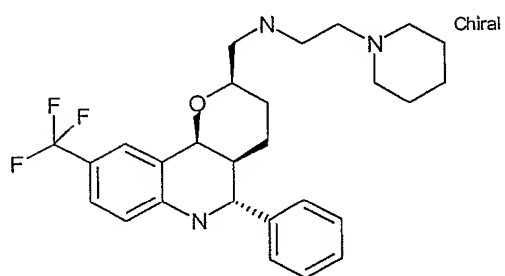
(577)



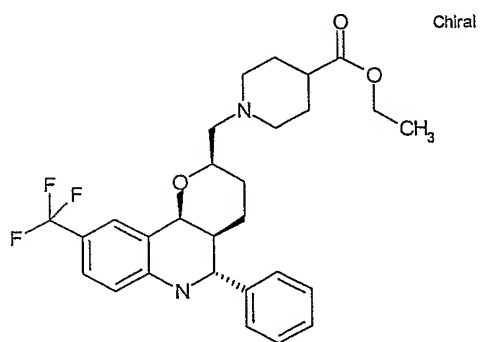
(578)



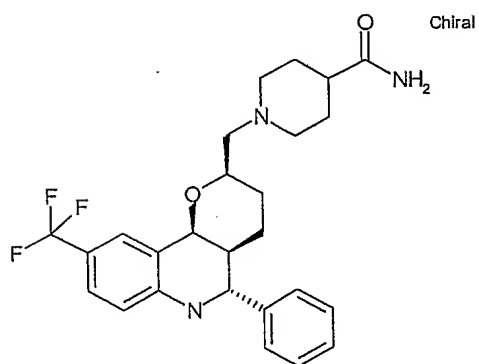
(579)



(580)



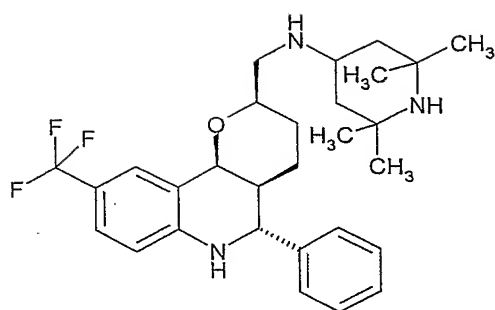
(581)





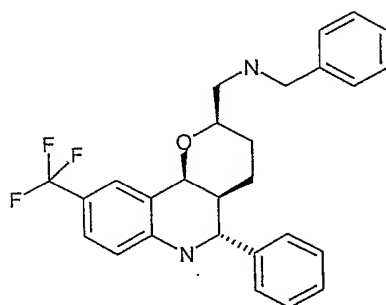
(582)

Chiral



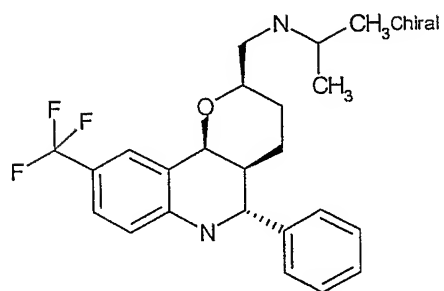
(583)

Chiral



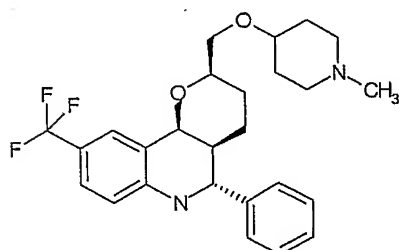
(584)

Chiral

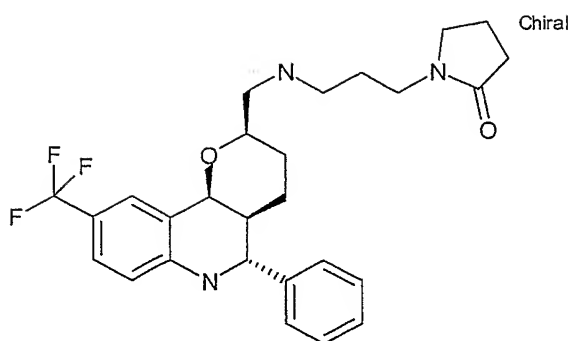


(585)

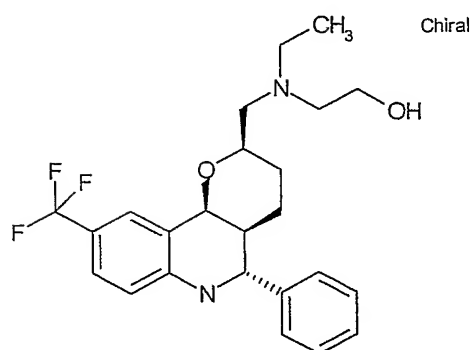
Chiral



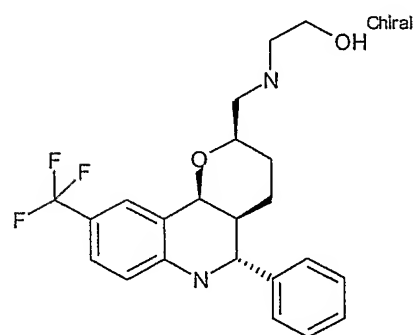
(586)



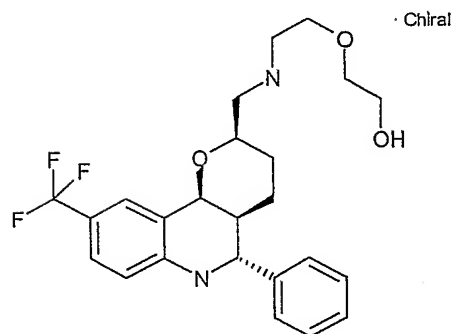
(587)



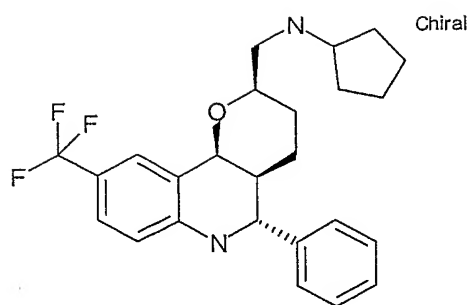
(588)



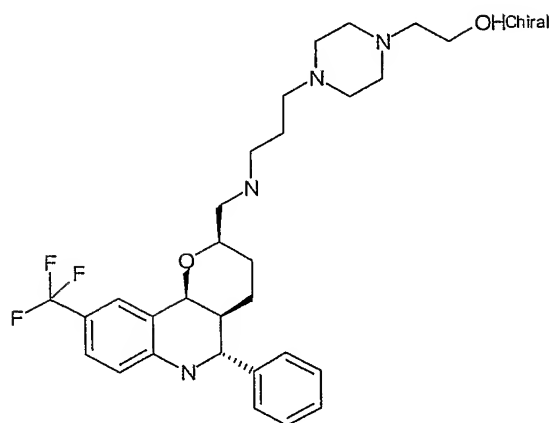
(589)



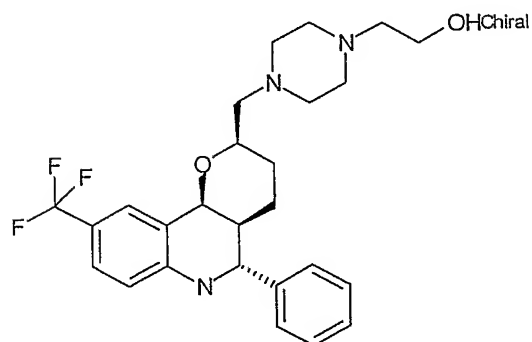
(590)



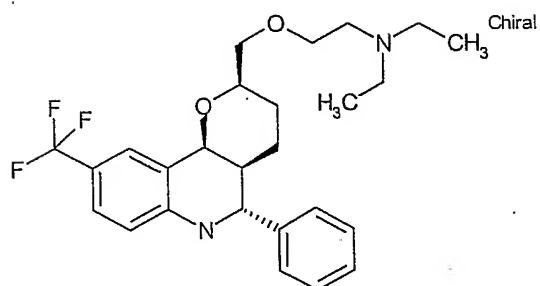
(591)



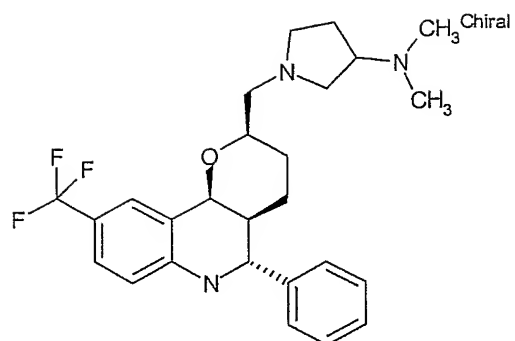
(592)



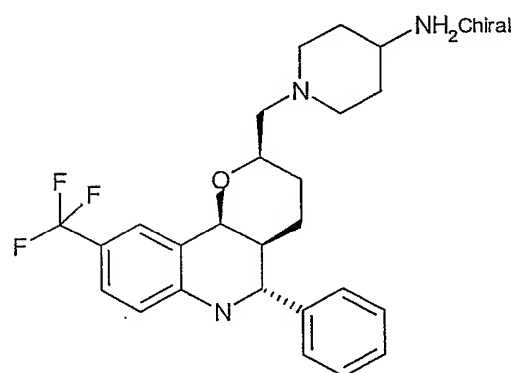
(593)



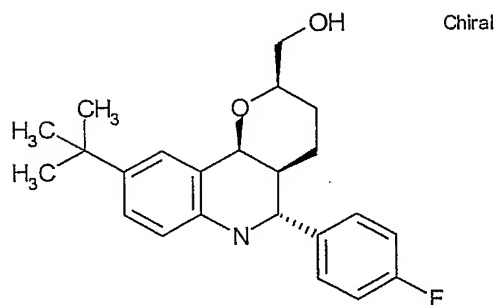
(594)



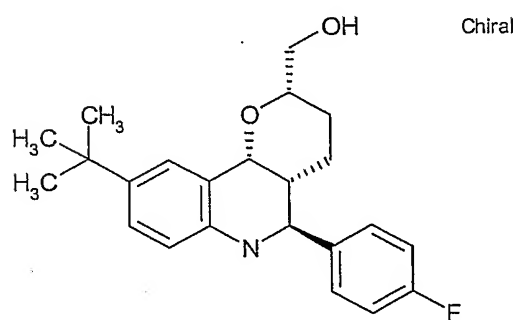
(595)



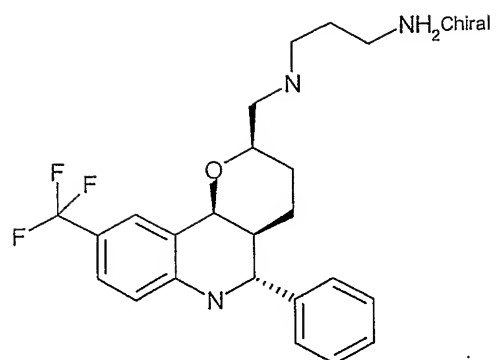
(596)



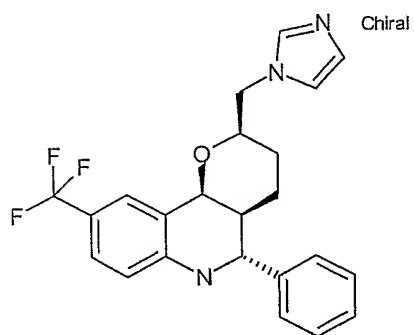
(597)



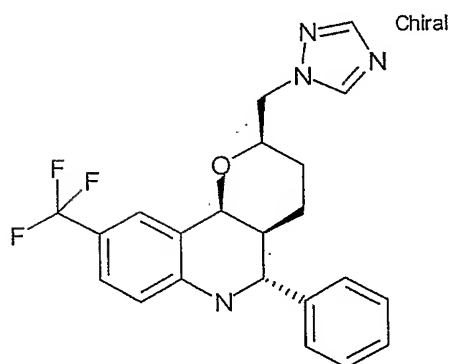
(598)



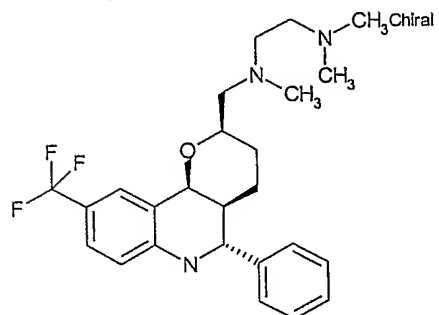
(599)



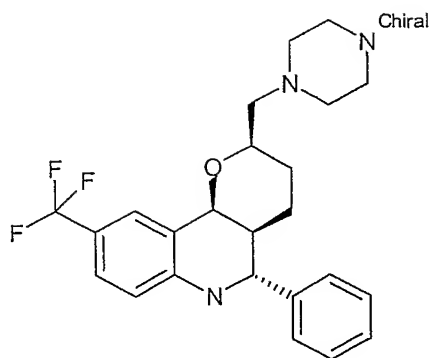
(600)



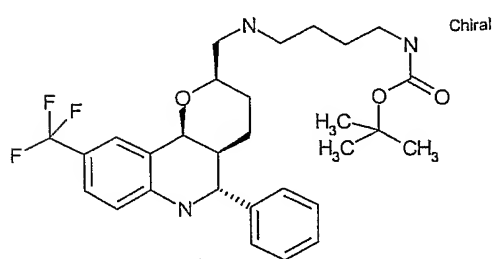
(601)



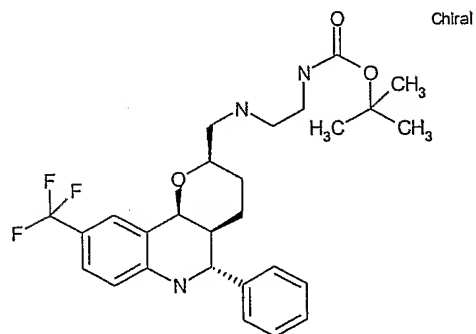
(602)



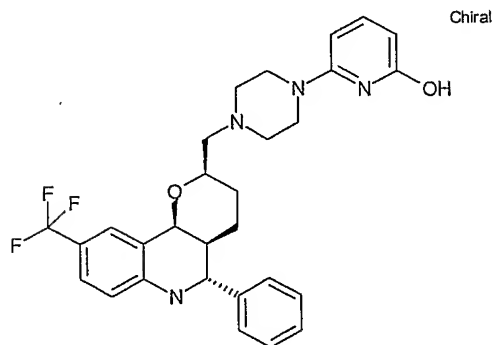
(603)



(604)

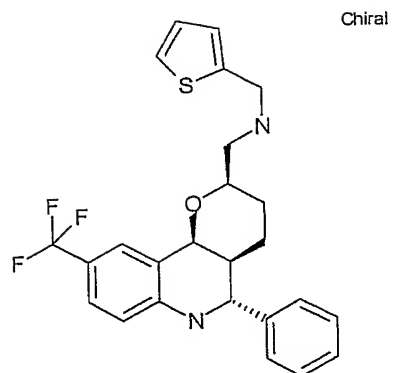


(605)

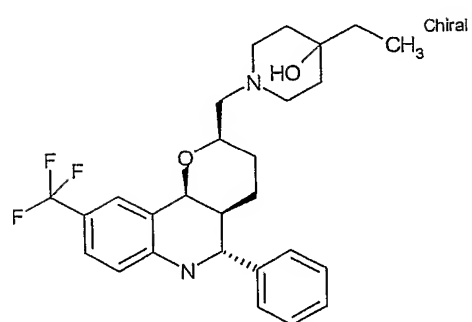


- 202 -

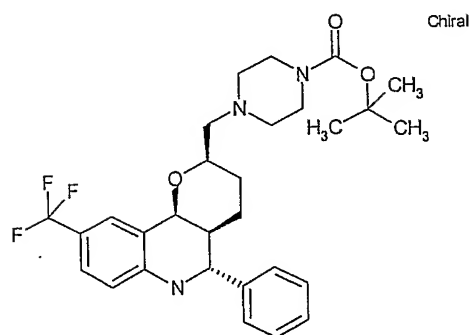
(606)



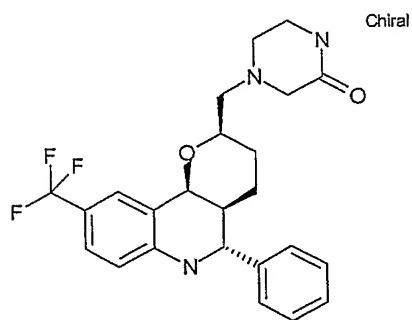
(607)



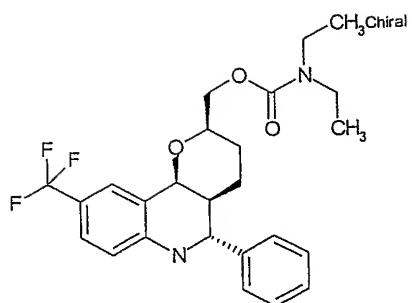
(608)



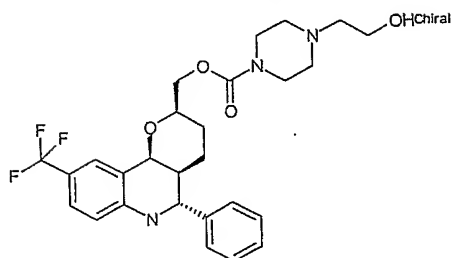
(609)



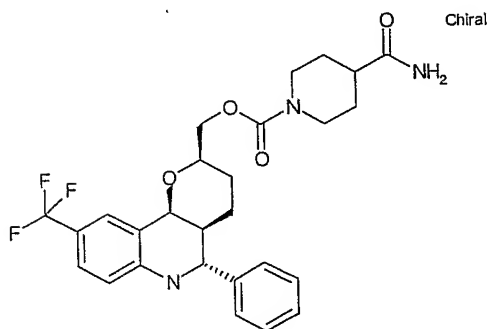
(610)



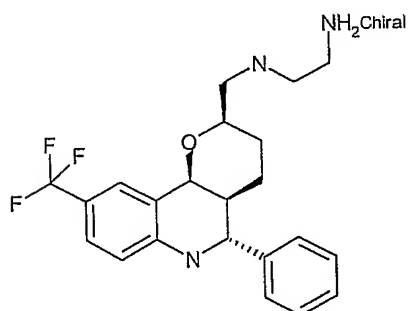
(611)



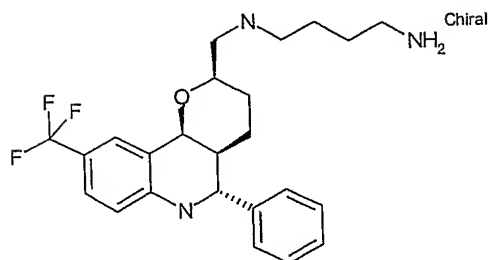
(612)



(613)



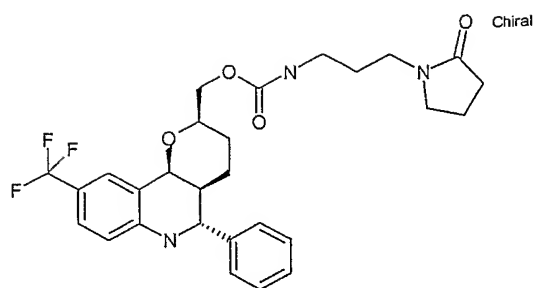
(614)



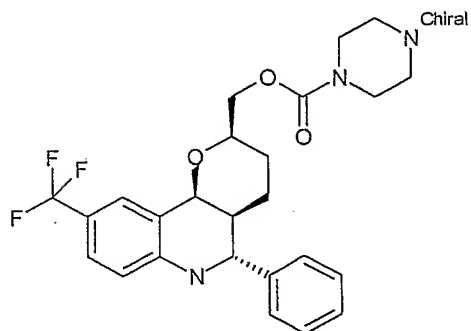


- 204 -

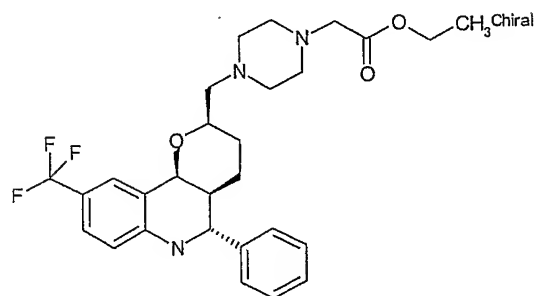
(615)



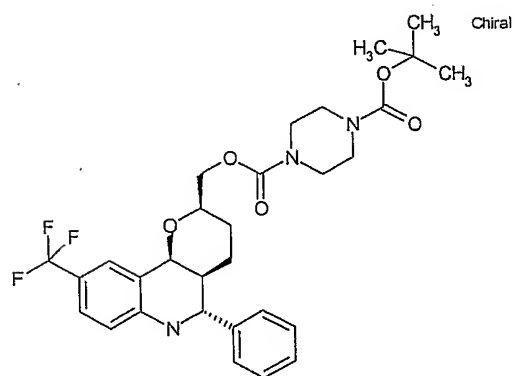
(616)



(617)



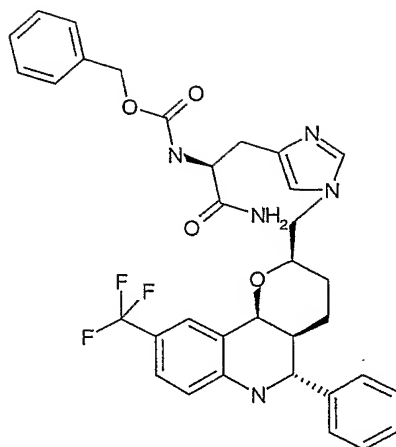
(618)



- 205 -

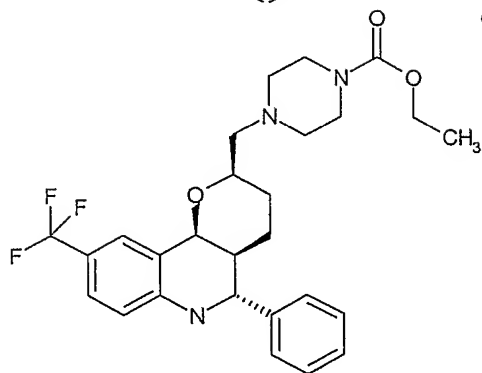
(619)

Chiral



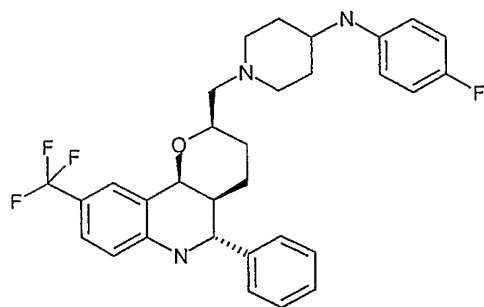
(620)

Chiral



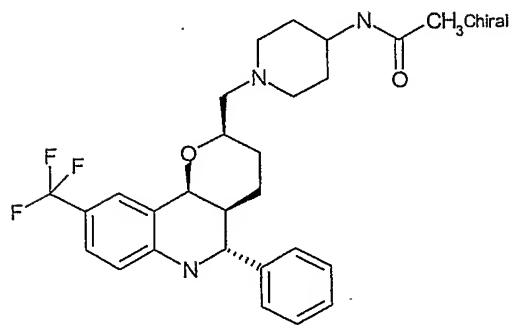
(621)

Chiral

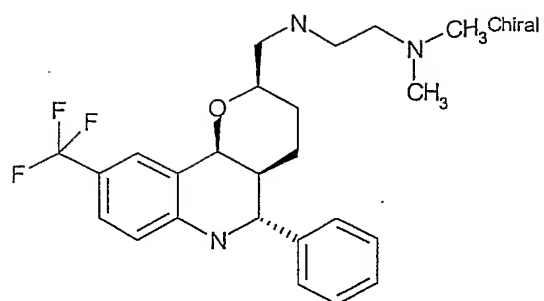


(622)

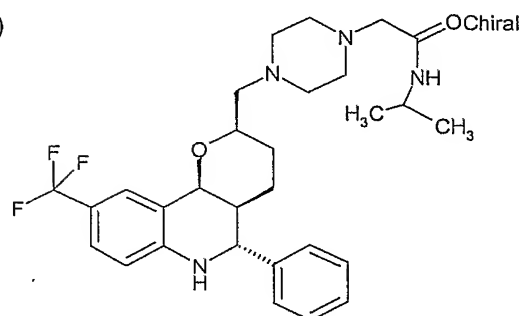
Chiral



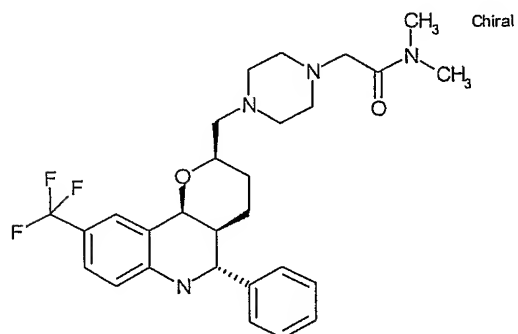
(623)



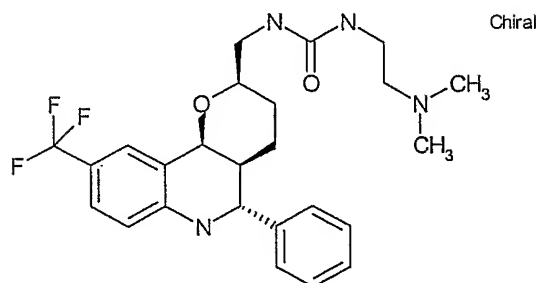
(624)



(625)

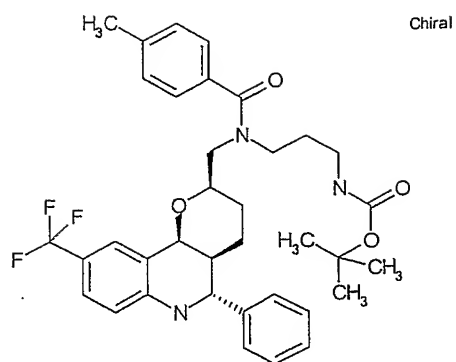


(626)

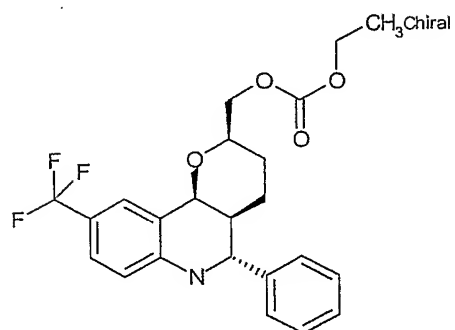


- 207 -

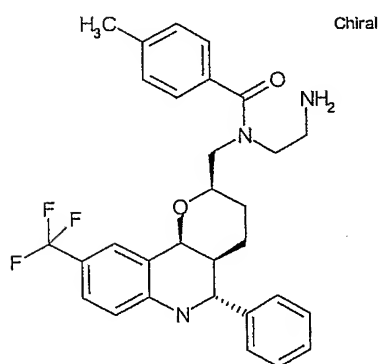
(627)



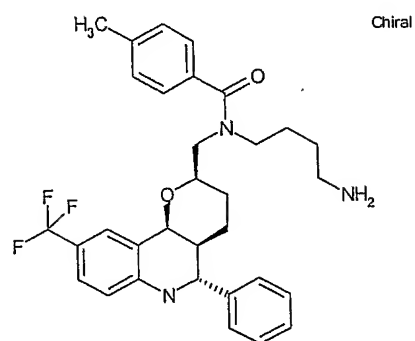
(628)



(629)

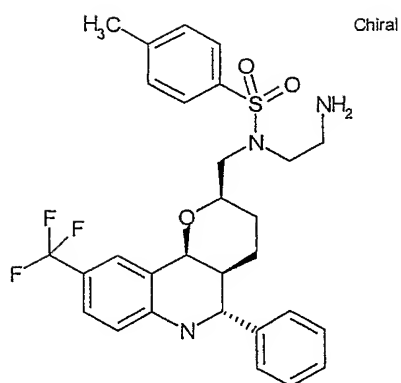


(630)

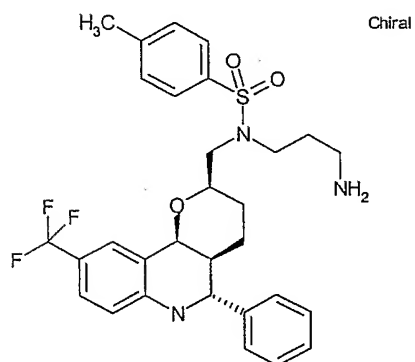


- 208 -

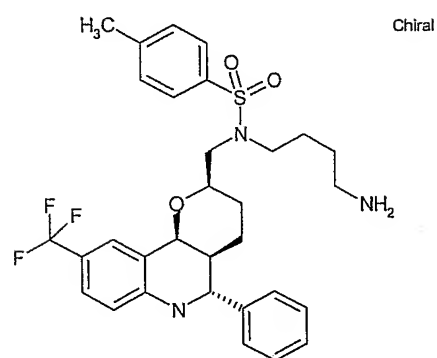
(631)



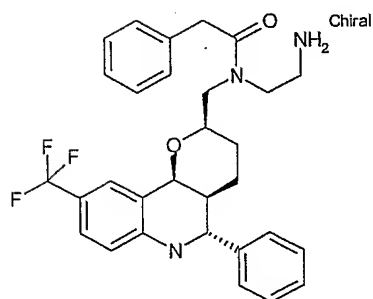
(632)



(633)

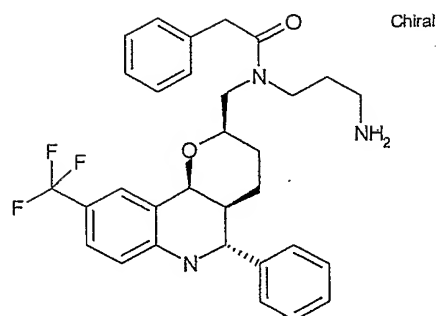


(634)

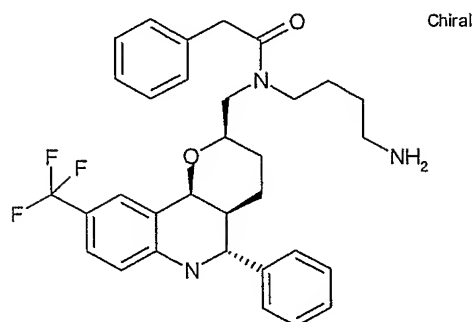


- 209 -

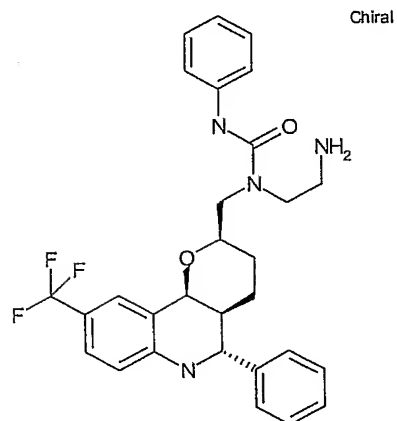
(635)



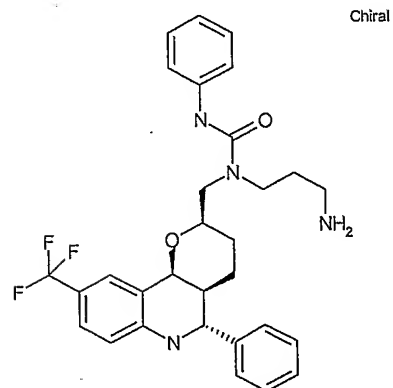
(636)



(637)

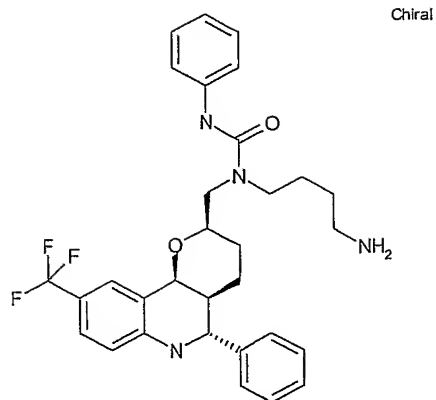


(638)

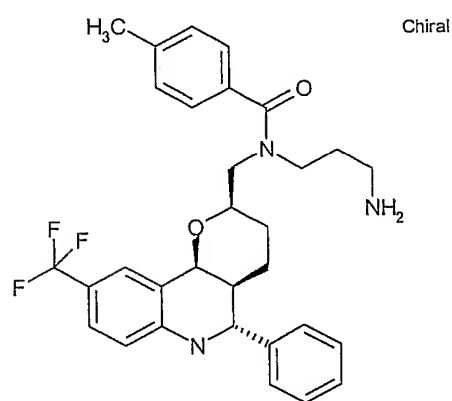


- 210 -

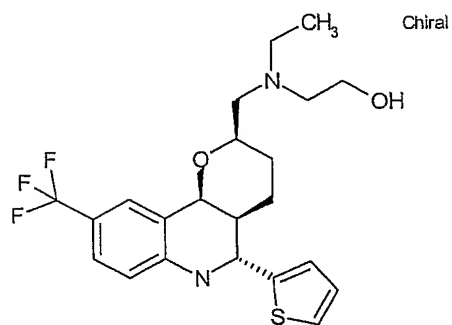
(639)



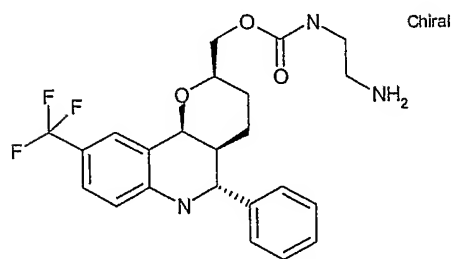
(640)



(641)

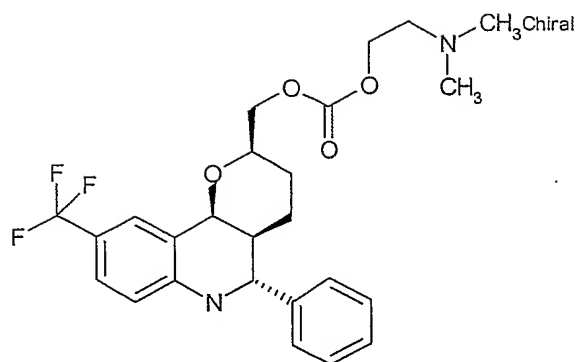


(642)

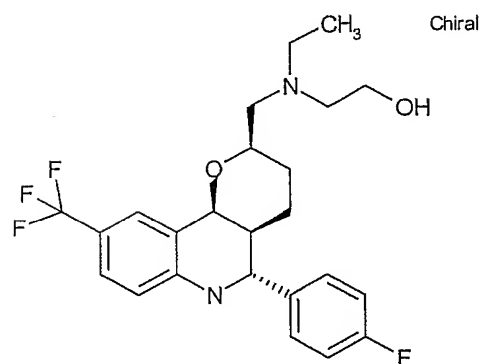


- 211 -

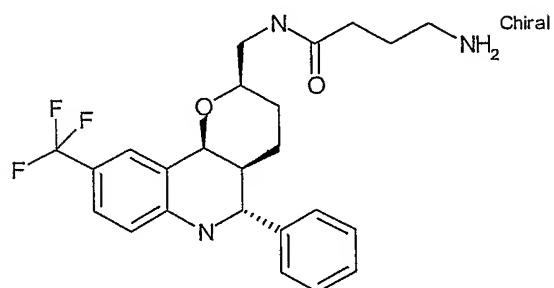
(643)



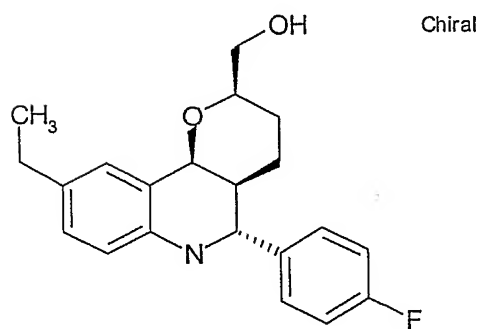
(644)



(645)

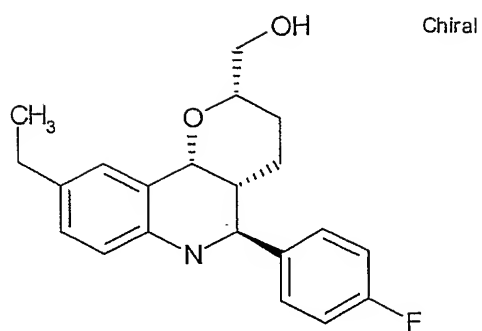


(646)

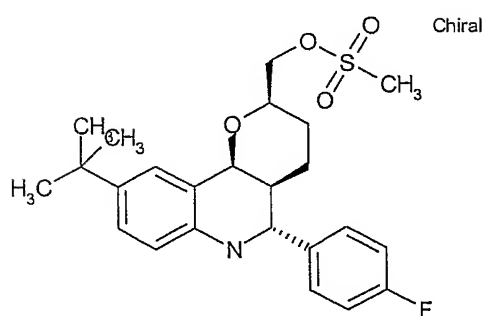




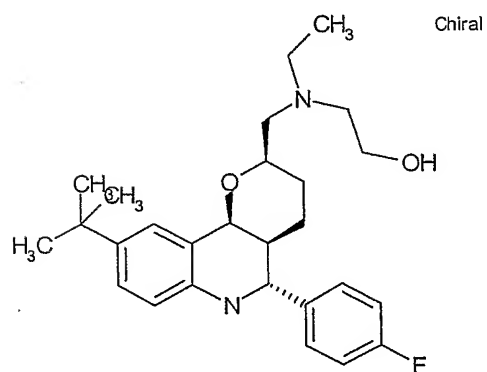
(647)



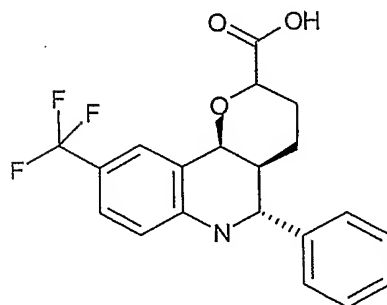
(648)



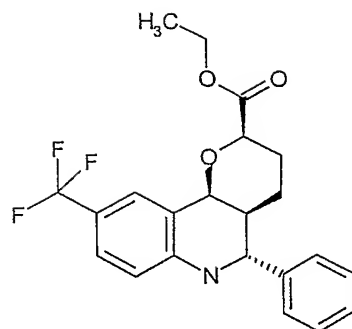
(649)



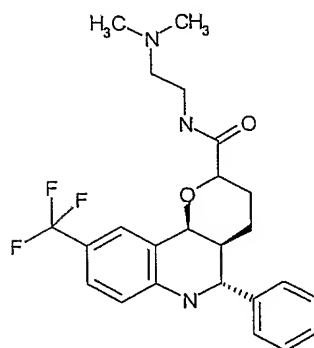
(650)



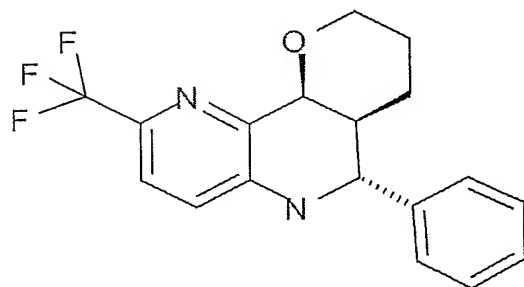
(651)



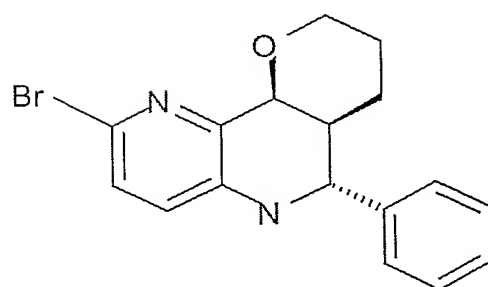
(652)



(653)



(654)



Dabei sind die Verbindungen der Formel I aus den Beispielen 562 bis 654 besonders bevorzugt da sie eine erhöhte erfindungsgemäße Wirkung zeigen.

**Beispiel A: Assay I**

Die Bestimmung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen kann z. B. über die Eg5-ATPase Aktivität, die über eine enzymatische Regeneration des Produkts ADP zur ATP mittels Pyruvatkinase (PK) und anschließender Kopplung an eine NADH-abhängige Laktat-Dehydrogenase (LDH) Reaktion gemessen wird, erfolgen. Durch die Kopplung an die NADH-abhängige LDH kann die Reaktion über die Änderung der Extinktion bei 340 nm verfolgt werden. Die Regeneration des ATP gewährleistet gleichzeitig, dass die Substratkonzentration konstant bleibt. Die Extinktionsänderung pro Zeiteinheit werden graphisch analysiert und eine lineare Regression im visuell linearen Bereich der Reaktion durchgeführt.

**Beispiel B: Assay II**

Die Kombination aus dem Antiprotozoikum Pentamidin und den Inhibitoren der Kinesin-ATPase Eg5/KSP führt zu verstärkter hemmender Wirkungen bei Zellproliferationstests mit der Kolon-Karzinom-Zelllinie HCT116.

Eg5-Inhibitoren stören die ATPase-Aktivität und hemmen den Verlauf des Zellzyklus aufgrund eines Fehlers bei der Trennung der Spindelpole.

Die Bestimmung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I in Kombination mit Verbindungen der Formel V und/oder Arzneimitteln der Tabelle I kann in Kombinations-Assays wie folgt gezeigt werden:

$10^3$  bis  $10^4$  Zellen einer definierten Zell-Linie (HCT116, Colo 205, MDA-MB 231, etc.) werden pro Vertiefung in einer 96-well Mikrotiterplatte ausgesät und über Nacht unter Standardbedingungen kultiviert. Für die Substanzen

der zu testenden Kombination wurden 10-50 mM Stocklösungen in DMSO vorbereitet. Verdünnungsreihen (i.d.R. 3-fach Verdünnungsschritte) der einzelnen Substanzen wurden in Form einer Pipettierschemas (s. Schema unten), unter Konstanthaltung einer DMSO Endkonzentration von 0,5 % (v/v) miteinander kombiniert. Die Zellen wurden am nächsten Morgen mit den Substanzgemischen versetzt und für weitere 48 Stunden unter Kulturbedingungen inkubiert. Am Ende der Kultivierung erfolgte eine Kristallviolett-Färbung der Zellen. Nach Extraktion des Kristallviolett aus den fixierten Zellen wurde die Absorption bei 550 nm spektralphotometrisch gemessen. Sie kann als quantitatives Maß für die vorhandenen adhärenenten Zellen herangezogen werden.

### Schema

Verbindungen der Formel I

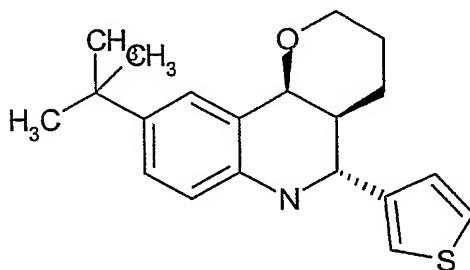
←

|   | 1    | 2    | 3    | 4   | 5   | 6 | 7 | 8 | 9                | 10               | 11               | 12 |
|---|------|------|------|-----|-----|---|---|---|------------------|------------------|------------------|----|
| A |      | 81 y | 27 y | 9 y | 3 y | y | 0 |   |                  |                  |                  |    |
| B | 81 x |      |      |     |     |   |   |   | leer             | leer             | leer             |    |
| C | 27 x |      |      |     |     |   |   |   | 0.5%<br>DMS<br>O | 0.5%<br>DMS<br>O | 0.5%<br>DMS<br>O |    |
| D | 9 x  |      |      |     |     |   |   |   |                  |                  |                  |    |
| E | 3 x  |      |      |     |     |   |   |   |                  |                  |                  |    |
| F | x    |      |      |     |     |   |   |   |                  |                  |                  |    |
| G | 0    |      |      |     |     |   |   |   |                  |                  |                  |    |
| H |      |      |      |     |     |   |   |   |                  |                  |                  |    |

Verbindungen  
der  
Formel V

↑

Die nachfolgenden Ergebnisse geben beispielhaft Hinweise zur Hemmung des Zellzyklus durch die erfindungsgemässe Verbindung I12,



I12

Monasterol und Pentamidin in Einzelexperimenten:

- HCT116-Zellen wurden 24 Std. mit den gegebenen Konzentrationen der Verbindungen behandelt, für die Propidiumiodid-Analyse mit einem BD-FACS-Scan verarbeitet, um den DNA-Gehalt der behandelten Zellpopulationen zu bestimmen. Der Prozentsatz an Zellen in der G0/G1-Phase (unreplizierte DNA), S-Phase (DNA-Replikationsphase) und G2/M-Phase (duplizierte DNA vor der Mitose) ist gezeigt. 10000 Ereignisse wurden für jede Konzentration gezählt. Auffallende Änderungen der G2/M-Anreicherung wurden hervorgehoben.

I12 (erfindungsgemäßer Eg5-Inhibitor):

| µM     | G1 | S  | G2/M |
|--------|----|----|------|
| 0      | 36 | 43 | 21   |
| 0.0032 | 36 | 44 | 21   |
| 0.016  | 36 | 43 | 21   |
| 0.08   | 35 | 42 | 23   |
| 0.4    | 7  | 7  | 86   |
| 2      | 0  | 15 | 85   |

- 217 -

## Monastrol (Eg5-Inhibitor aus dem Stand der Technik)

| $\mu\text{M}$ | G1 | S  | G2/M |
|---------------|----|----|------|
| 0             | 41 | 38 | 21   |
| 0.08          | 35 | 39 | 25   |
| 0.4           | 34 | 38 | 28   |
| 2             | 33 | 42 | 25   |
| 10            | 34 | 39 | 27   |
| 50            | 14 | 33 | 52   |

## Pentamidin-Isothionat

| $\mu\text{M}$ | G1 | S  | G2/M |
|---------------|----|----|------|
| 0             | 36 | 42 | 22   |
| 0.016         | 36 | 42 | 22   |
| 0.08          | 35 | 44 | 21   |
| 0.4           | 33 | 45 | 22   |
| 2             | 32 | 44 | 24   |
| 10            | 32 | 32 | 32   |

Die nachfolgenden Ergebnisse geben beispielhaft Hinweise zur Hemmung des Zellzyklus durch die erfindungsgemäße Verbindung I12 oder Monasterol und Pentamidin in Kombinationsexperimenten:

## Kombinationstherapie: I12 plus Pentamidin

HCT116-Zellen wurden in Platten mit 96 Vertiefungen bei einer Dichte von 2500 oder 5000 Zellen/Vertiefung über Nacht bei 37°C inkubiert. Am folgenden Tag wurde eine Konzentrationsmatrix von Pentamidin und den angegebenen Verbindungen zugegeben, und die Zellen wurden weitere 48 Std. inkubiert. Die Zellen wurden dann mit Kristallviolett gefärbt, und die

Absorption wurde nach der Farbstoffextraktion gemessen. Der Absorptionswert spiegelt die Anzahl der Zellen in der Vertiefung wider.

Pipettierschema:

|     |      | < ---Pentamidin--- |    |    |   |   |   |   |
|-----|------|--------------------|----|----|---|---|---|---|
|     |      | [μM]               | 32 | 16 | 8 | 4 | 2 | 0 |
| 1/2 | 0.4  |                    |    |    |   |   |   |   |
|     | 0.2  |                    |    |    |   |   |   |   |
|     | 0.1  |                    |    |    |   |   |   |   |
|     | 0.05 |                    |    |    |   |   |   |   |
|     | 0.02 |                    |    |    |   |   |   |   |
|     | 5    |                    |    |    |   |   |   |   |
|     | 0    |                    |    |    |   |   |   |   |

Ergebnisse:

Obere Matrix: OD550 nm Hintergrund korrigiert

Mittlere Matrix: % der Kontrolle (der 100%-Wert steht für mit Vehikel behandelte Zellen minus Hintergrund-Signal)

Unteres Feld: -fache Hemmwerte (d.h. der 100%/x%-Wert steht für eine -fache Hemmung der Proliferation).

Tabelle 2

| Pentamidin<br>[ $\mu$ M] | 32  | 16  | 8   | 4   | 2   | 0   |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 0.4                      | 0.1 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 |
| 0.2                      | 0.2 | 0.4 | 0.7 | 1.1 | 1.0 | 1.1 |
| 0.1                      | 0.2 | 0.4 | 0.7 | 1.0 | 1.1 | 1.1 |
| 0.05                     | 0.2 | 0.4 | 0.7 | 1.1 | 1.1 | 1.2 |
| 0.025                    | 0.2 | 0.4 | 0.7 | 1.1 | 1.1 | 1.1 |
| 0                        | 0.2 | 0.4 | 0.6 | 1.0 | 1.0 | 1.1 |
| I12 [ $\mu$ M]           |     |     |     |     |     |     |
| Pentamidin<br>[ $\mu$ M] | 32  | 16  | 8   | 4   | 2   | 0   |
| 0.4                      | 9   | 14  | 21  | 25  | 32  | 31  |
| 0.2                      | 20  | 33  | 55  | 88  | 82  | 90  |
| 0.1                      | 17  | 34  | 61  | 86  | 93  | 90  |
| 0.05                     | 16  | 31  | 60  | 90  | 93  | 98  |
| 0.025                    | 17  | 31  | 58  | 92  | 91  | 91  |
| 0                        | 20  | 30  | 50  | 85  | 86  | 90  |
| I12 [ $\mu$ M]           |     |     |     |     |     |     |
| Pentamidin<br>[ $\mu$ M] | 32  | 16  | 8   | 4   | 2   | 0   |
| 0.4                      | 11  | 7   | 5   | 4   | 3   | 3   |
| 0.2                      | 5   | 3   | 2   | 1   | 1   | 1   |
| 0.1                      | 6   | 3   | 2   | 1   | 1   | 1   |
| 0.05                     | 6   | 3   | 2   | 1   | 1   | 1   |
| 0.025                    | 6   | 3   | 2   | 1   | 1   | 1   |
| 0                        | 5   | 3   | 2   | 1   | 1   | 1   |
| I12 [ $\mu$ M]           |     |     |     |     |     |     |

Graphische Darstellung der Daten:

Die Daten wurden in FIG 1 als Konzentrationskurven dargestellt (jede Linie veranschaulicht eine Kurve bei einer gegebenen Pentamidin-Konzentration)



Kombinationstherapie: Monastrol plus Pentamidin

Pipettierschema:

|              |      | < ---Pentamidin--- |    |    |   |   |   |   |
|--------------|------|--------------------|----|----|---|---|---|---|
|              |      | [μM]               | 32 | 16 | 8 | 4 | 2 | 0 |
| -Monastrol-> | 50   |                    |    |    |   |   |   |   |
|              | 25   |                    |    |    |   |   |   |   |
|              | 12.5 |                    |    |    |   |   |   |   |
|              | 6.25 |                    |    |    |   |   |   |   |
|              | 0    |                    |    |    |   |   |   |   |
|              |      |                    |    |    |   |   |   |   |

Ergebnisse:

Obere Matrix: OD550 nm Hintergrund korrigiert

Mittlere Matrix: % der Kontrolle (der 100%-Wert steht für mit Vehikel behandelte Zellen minus Hintergrund-Signal)

Unteres Feld: -fache Hemmwerte (d.h. der 100%/x%-Wert steht für eine -fache Hemmung der Proliferation).

Tabelle 3

| Pentamidin<br>[µM] | 16   | 8    | 4    | 2    | 0    |
|--------------------|------|------|------|------|------|
| 50                 | 0.02 | 0.12 | 0.19 | 0.23 | 0.14 |
| 25                 | 0.07 | 0.15 | 0.24 | 0.34 | 0.43 |
| 12.5               | 0.07 | 0.18 | 0.57 | 0.73 | 0.51 |
| 6.125              | 0.11 | 0.34 | 0.57 | 1.08 | 0.68 |
| 0                  | 0.15 | 0.45 | 0.82 | 1.01 | 0.54 |
| Monastrol          |      |      |      |      |      |
| Pentamidin<br>[µM] | 16   | 8    | 4    | 2    | 0    |
| 50                 | 3    | 15   | 24   | 29   | 17   |
| 25                 | 9    | 19   | 29   | 42   | 53   |
| 12.5               | 8    | 22   | 71   | 89   | 62   |
| 6.125              | 13   | 42   | 70   | 132  | 84   |
| 0                  | 18   | 55   | 101  | 124  | 67   |
| Monastrol          |      |      |      |      |      |
| Pentamidin<br>[µM] | 16   | 8    | 4    | 2    | 0    |
| 50                 | 34   | 7    | 4    | 3    | 6    |
| 25                 | 12   | 5    | 3    | 2    | 2    |
| 12.5               | 12   | 5    | 1    | 1    | 2    |
| 6.125              | 7    | 2    | 1    | 1    | 1    |
| 0                  | 6    | 2    | 1    | 1    | 1    |
| Monastrol          |      |      |      |      |      |

Graphische Darstellung der Daten:

Die Daten wurden in FIG 2 als Konzentrationskurven dargestellt (jede Linie veranschaulicht eine Kurve bei einer gegebenen Pentamidin-Konzentration)

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

### Beispiel C: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salz-

säure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

**Beispiel D: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

**Beispiel E: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

**Beispiel F: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel G: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel H: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel I: Kapseln**

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel J: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

**Bildbeschreibungen****FIG 1**

Graphische Darstellung der Daten aus Tabelle 2

Die Daten wurden als Konzentrationskurven der Substanz der Formel I12 dargestellt. Jede Linie veranschaulicht eine Kurve bei einer gegebenen Pentamidin-Konzentration.

**FIG 2**

Graphische Darstellung der Daten aus Tabelle 3

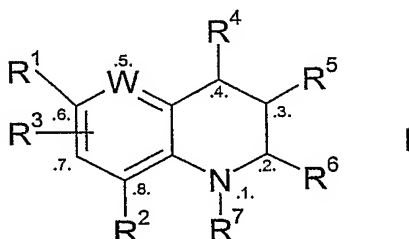
Die Daten wurden als Konzentrationskurven der Substanz Monastrol dargestellt. Jede Linie veranschaulicht eine Kurve bei einer gegebenen Pentamidin-Konzentration.

**FIG 3 bis FIG 25**

NMR-Spektren repräsentativer Verbindungen der Formel I

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



worin

W CH oder N,

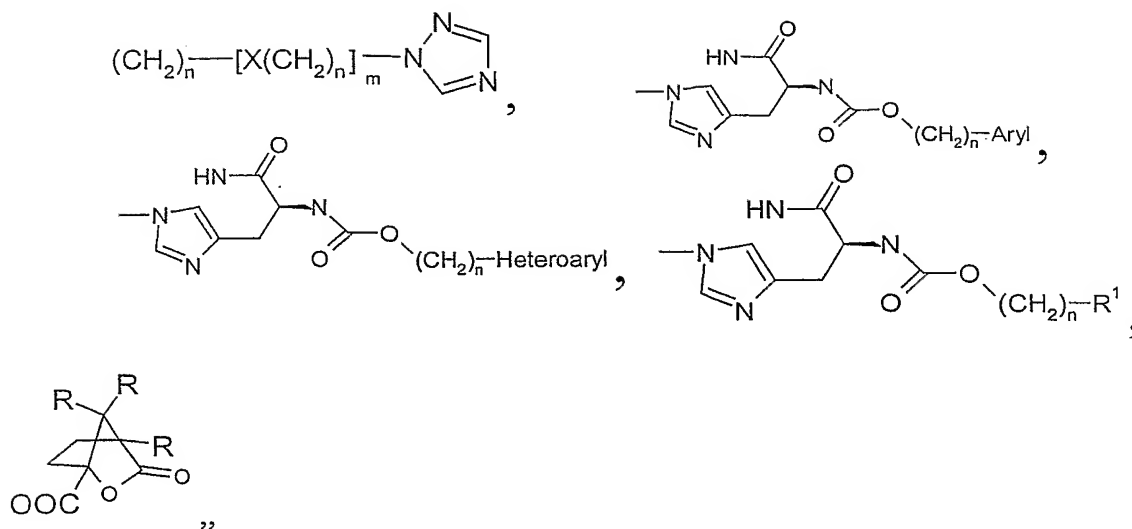
$R^1, R^2, R^3$  unabhängig voneinander H, R, A, Aryl, Heteroaryl, Hal, -  
 $(CY_2)_n$ -SA,  $-(CY_2)_n$ -SCF<sub>3</sub>,  $-(CY_2)_n$ -SCN,  $-(CY_2)_n$ -CF<sub>3</sub>, -  
 $(CY_2)_n$ -OCF<sub>3</sub>, Cycloalkyl, -SCH<sub>3</sub>, -SCN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -  
 OA,  $-(CY_2)_n$ -OH,  $-(CY_2)_n$ -CO<sub>2</sub>R,  $-(CY_2)_n$ -CN,  $-(CY_2)_n$ -Hal,  
 $-(CY_2)_n$ -NR<sub>2</sub>,  $(CY_2)_n$ -OA,  $(CY_2)_n$ -OCOA, -SCF<sub>3</sub>,  $(CY_2)_n$ -  
 CONR<sub>2</sub>,  $-(CY_2)_n$ -NHCOA,  $-(CY_2)_n$ -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>A, SF<sub>5</sub>,  
 Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CO- $(CY_2)_n$ -CH<sub>3</sub>,  $-(CY_2)_n$ -N-Pyrolidon,  
 CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>COOR, CHNR<sub>2</sub>COOR, NCO,  
 CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR, NCOOR, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH,  
 CHNH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, C(OH)R,  
 CHNCOR, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Heteroaryl,  
 CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>1</sup>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl,  
 CH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Heteroaryl, N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>,  
 XCONR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XCOOR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl,  
 N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XAryl,  
 N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl,  
 N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>COOR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl,  
 N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl,  
 N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>Aryl,  
 N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>]SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Aryl,  
 N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Heteroaryl,  
 N[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XR]CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>XHeteroaryl,

$N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_nHeteroaryl$ ,  
 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nHeteroaryl$ ,  
 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nHeteroaryl$ ,  
 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNRHeteroaryl$ ,  
 $N[(CH_2)_nNR_2]SO_2(CH_2)_nHeteroaryl$ ,  $O(CH_2)_nNR_2$ ,  
 $X(CH_2)_nNR_2$ ,  $NCO(CH_2)_nNR_2$ ,  $R^1$  und  $R^2$  zusammen auch  
 $-N-C(CF_3)=N-$ ,  $-N-CR=N-$ ,  $-N-N=N-$ ,

|               |  |
|---------------|--|
| Y             | H, A, Hal  |
| A             | Alkyl oder Cycloalkyl, worin eines oder mehrere H-Atome durch Hal ersetzt sein können,   |
| Hal           | F, Cl, Br oder I,  |
| R             | H oder A, bei geminalen Resten R zusammen auch $-(CH_2)_5-$ , $-(CH_2)_4-$ , $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_2$ oder $-(CH_2)_2-Z-(CH_2)_2$ ,  |
| $R^4$ , $R^5$ | unabhängig voneinander H oder ein unsubstituierter oder einfach oder mehrfach durch OR, $NO_2$ , Hal, $CF_3$ , $OCF_3$ , CN, $NR_2$ oder SR, Aryl oder Heteroaryl substituierter N-Pyrrolidon-Rest, $-X-(CH_2)_2OR$ , $-X-CO(CH_2)_nCH_3$ , $-X-(CH_2)_2NR_2$ , $R^1$ , SAryl, OAryl, $CH_2Si(CH_3)_3$ , oder zusammen $-X(CR_2)_2-$ , $-X-(CR_2)_3-$ , $-X-(CHCH_2OR)(CH_2)_2-$ , $-X-(CHCH_2NR_2)(CH_2)_2-$ , $-X(CH_2)_2NR_2$ , $-(CR_2)_3-$ , $-(CR_2)_4-$ , $-CR=CR-CR=CR-$ , $-XCHQ(CR_2)_2-$ , $-XCHQCR_2-$ , R-N-<br>(C=X)-N-R, $-XC[(CH_2)_nOR]_2CH_2CH_2-$ , |
| X             | O, S oder NR   |







OR,  $NHR_2$ ,  $NR_2$ ,  $NR(CH_2)_nAryl$ ,  $NR(CH_2)_nOR$ ,  $COOR$ , N-Pyrrolidon-Rest,  $OCOR$ ,  $NR(CH_2)_nNR_2$ ,  $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nAryl$ ,  $N[(CH_2)_nNHCOOR]COAryl$ ,  $R^1$ ,  $N[CH_2(CH_2)_nOR]_2$ ,  $NR(CH_2)_nNCOOR$ ,  $X(CH_2)_nX(CH_2)_nXR$ ,  $NR(CH_2)_nX(CH_2)_nOH$ ,  $NR(CH_2)_nO(CH_2)_nOH$ ,  $(CH_2)_nCOOR$ ,  $O(CO)NR(CH_2)_nOR$ ,  $O(CO)(CH_2)_nNR_2$ ,  $NR(CH_2)_nNR_2$ ,  $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nAryl$ ,  $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nAryl$ ,  $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nHeteroaryl$ ,  $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nHeteroaryl$ ,  $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nR^1$ ,  $N(R)(CH_2)_nN(R)COOR$ ,  $XCOO(CH_2)_nNR_2$ ,  $OSO_2A$ ,  $OSO_2CF_3$ ,  $OSO_2Ar$ ,  $OCONR_2$ ,  $OCH_2(CH_2)_nNR_2$

Z  $CH_2$ , X,  $CHCONH_2$ ,  $CH(CH_2)_nNR_2COOR$ ,  $CHNR_2COOR$ ,  $NCO$ ,  $CH(CH_2)_nCOOR$ ,  $NCOOR$ ,  $CH(CH_2)_nOH$ ,  $N(CH_2)_nOH$ ,  $CHNH_2$ ,  $CH(CH_2)_nNR_2$ ,  $CH(CH_2)_nNR_2$ ,  $C(OH)R$ ,  $CHNCOR$ ,  $CH(CH_2)_nAryl$ ,  $CH(CH_2)_nHeteroaryl$ ,  $CH(CH_2)_nR^1$ ,  $N(CH_2)_nCOOR$ ,  $CH(CH_2)_nX(CH_2)_nAryl$ ,  $CH(CH_2)_nX(CH_2)_nHeteroaryl$ ,  $N(CH_2)_nCONR_2$ ,  $XCONR(CH_2)_nNR_2$ ,  $N[(CH_2)_nXCOOR]CO(CH_2)_nAryl$ ,  $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nAryl$ ,  $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nXAryl$ ,  $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_nAryl$ ,

$N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_nAryl,$   
 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nAryl,$   
 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nAryl,$   
 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNRAryl,$   
 $N[(CH_2)_nNR_2]SO_2(CH_2)_nAryl,$   
 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nHeteroaryl,$   
 $N[(CH_2)_nXR]CO(CH_2)_nXHeteroaryl,$   
 $N[(CH_2)_nXR]SO_2(CH_2)_nHeteroaryl,$   
 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nHeteroaryl,$   
 $N[(CH_2)_nNR_2]CO(CH_2)_nNRHeteroaryl,$   
 $N[(CH_2)_nNR_2]SO_2(CH_2)_nHeteroaryl, O(CH_2)_nNR_2,$   
 $X(CH_2)_nNR_2, NCO(CH_2)_nNR_2,$

$R^6$  unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch Aryl oder Heteroaryl, das durch Hal,  $NO_2$ , CN, A, OR, OCOR, COR,  $NR_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH(CF_3)_2$  substituiert sein kann, Hal,  $NO_2$ , CN, OR, A,  $-(CY_2)_n-OR$ ,  $-OCOR$ ,  $-(CY_2)_n-CO_2R$ ,  $-(CY_2)_n-CN$ ,  $-NCOR$ ,  $-COR$  oder  $-(CY_2)_n-NR_2$  substituiertes Aryl oder Heteroaryl,

$R^7$   $(C=O)-R$ ,  $(C=O)-NR_2$ ,  $(C=O)-OR$ , H oder A

$m$  0, 1 oder 2

und

$n$  0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Tautomere, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

$R^1$  A,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , SA, SCN,  $CH_2CN$ , -COA, Hal,  $SCF_3$ , t-Butyl,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ , Isopropyl, Ethyl oder Methyl

bedeutet.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin

$R^2$  F oder H bedeutet

bedeutet.

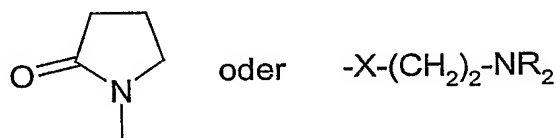
4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin

$R^3$  F oder H

bedeutet.

5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin

$R^4$  bevorzugt eine der folgenden Gruppen bedeutet, sofern  $R^5$  H bedeutet:



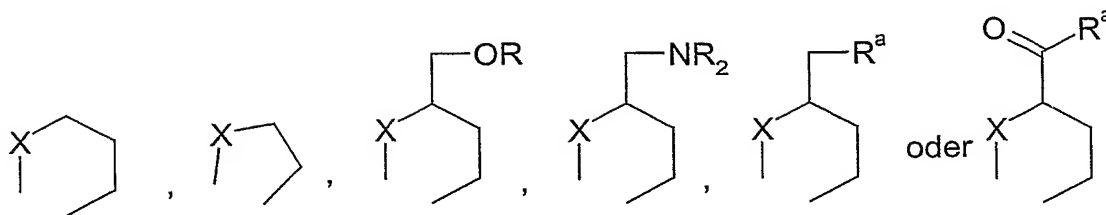
X und R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen.

6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin

$R^5$  H bedeutet.

7. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin

$R^5$  zusammen mit  $R^4$  eine der folgenden Bedeutungen annimmt:



worin

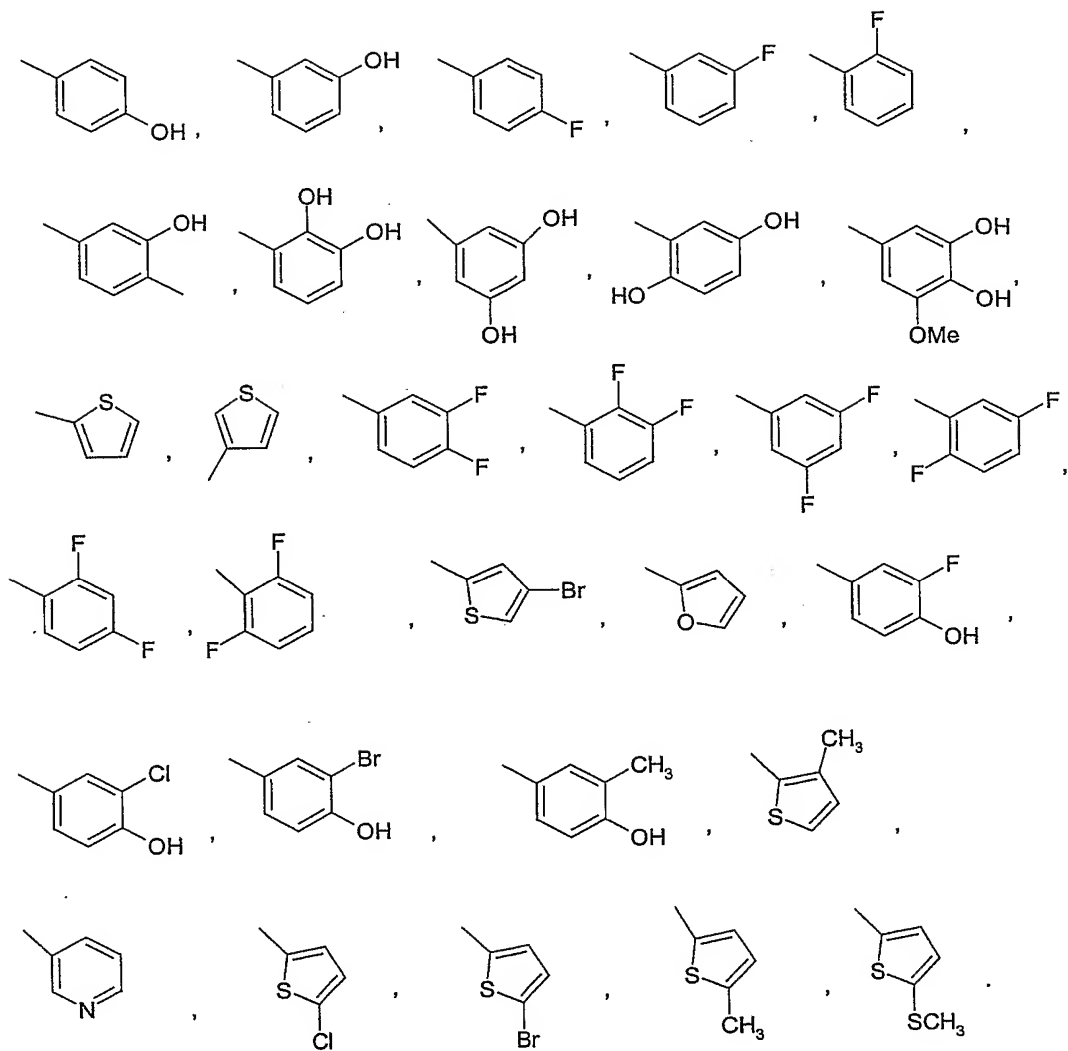
X, R und R<sup>a</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen.

8. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-7, worin R<sup>6</sup> unsubstituiertes oder einfach oder mehrfach durch Hal, CN, NO<sub>2</sub>, OH, CF<sub>3</sub>, OCH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCOCH<sub>3</sub> oder A substituiertes Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Pyrimidyl, Furyl oder Thienyl

bedeutet.

9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin R<sup>6</sup> eine der folgenden Gruppen bedeutet:

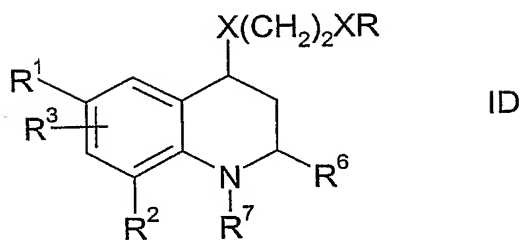
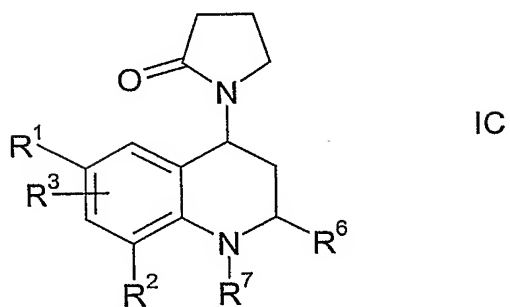
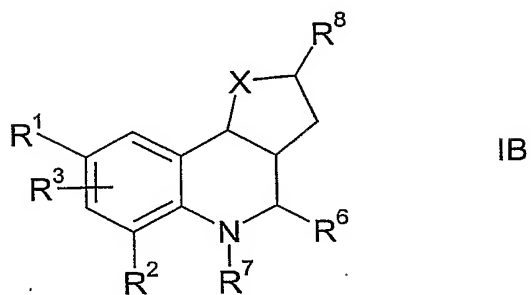
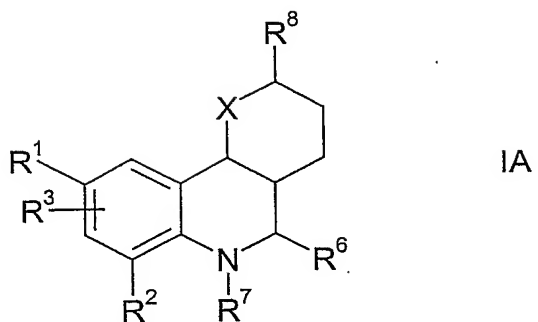
- 232 -



10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-9, worin  
 $R^7$  H bedeutet.

11. Verbindungen der Teilformeln IA bis ID:

- 233 -



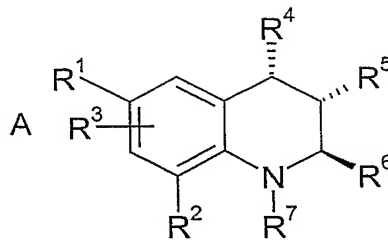
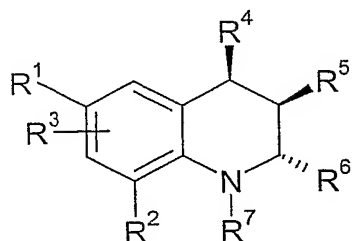
worin R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und X die in Anspruch 1  
angegebene Bedeutung aufweisen

und

R<sup>8</sup> H, CH<sub>2</sub>OR oder CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>

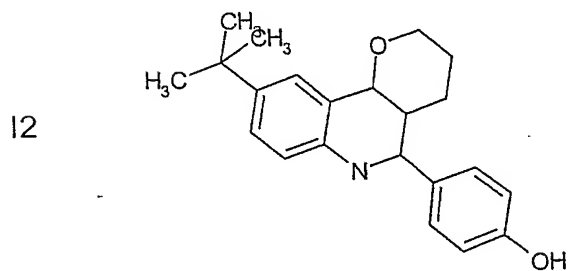
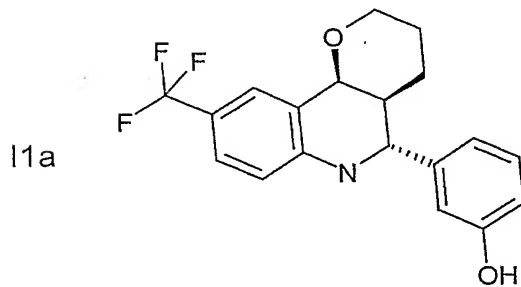
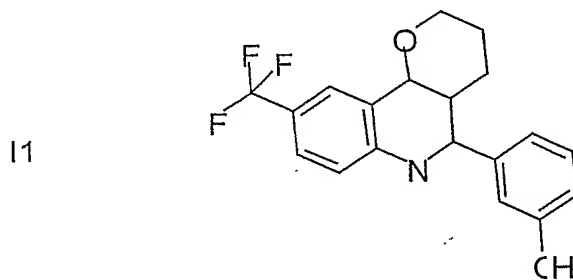
bedeutet.

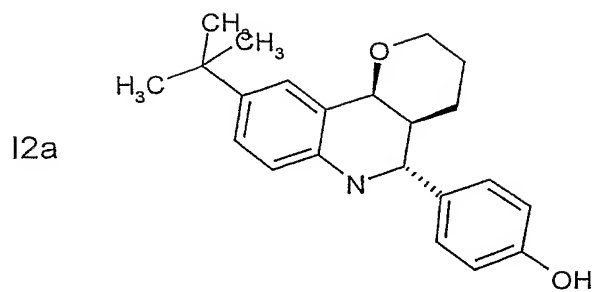
12. Verbindungen der Teilformeln A und B:



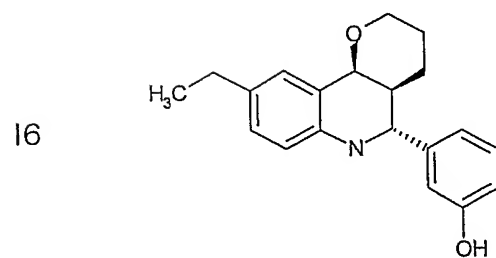
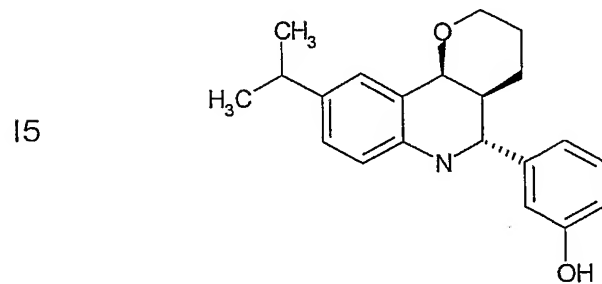
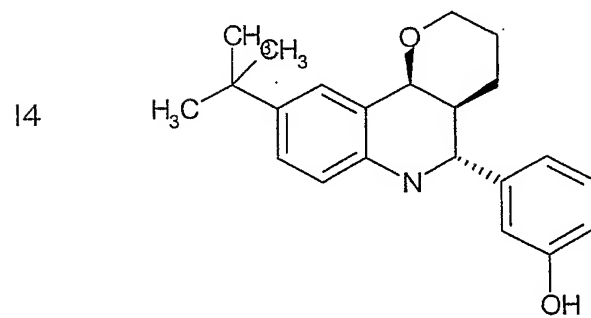
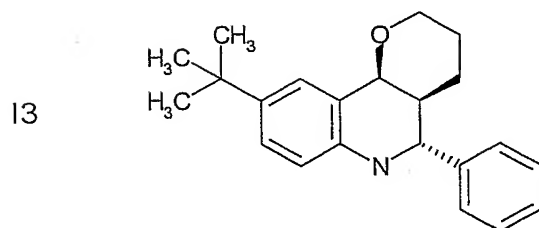
worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, sowie deren Racemat oder andere Gemische der Enantiomeren.

13. Verbindungen der Teilformeln I1 bis I45a:



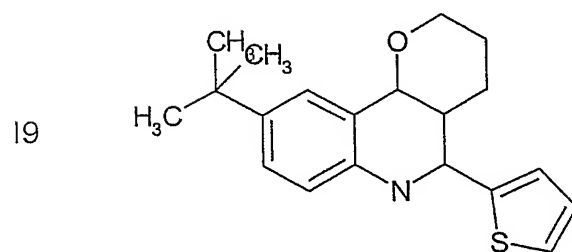
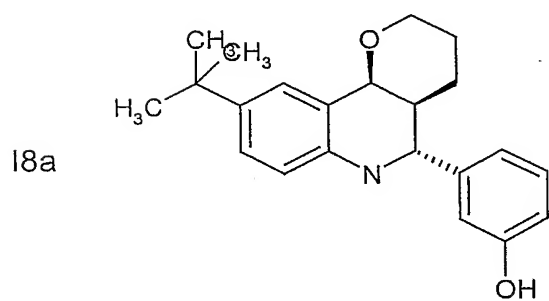
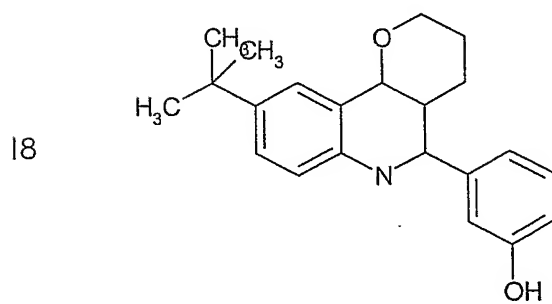
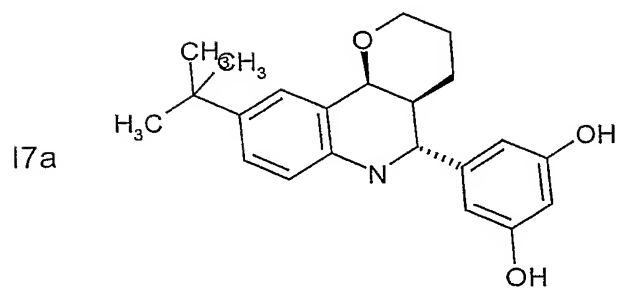
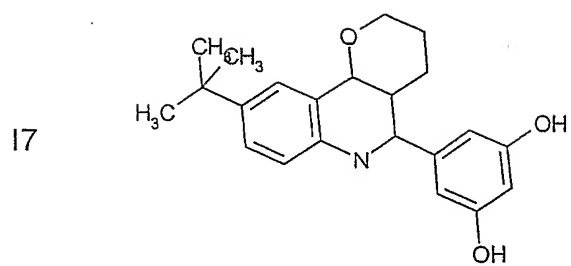


Chiral

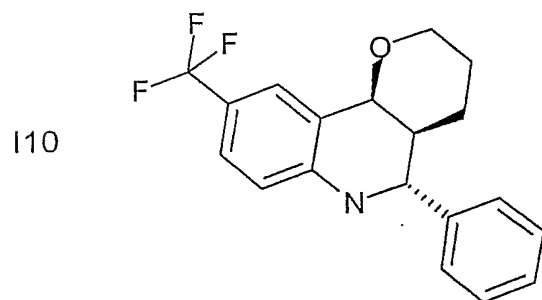
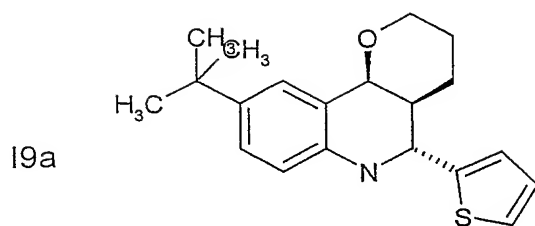


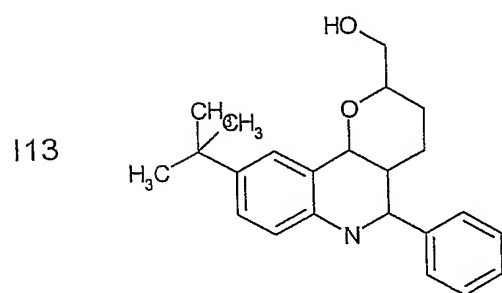
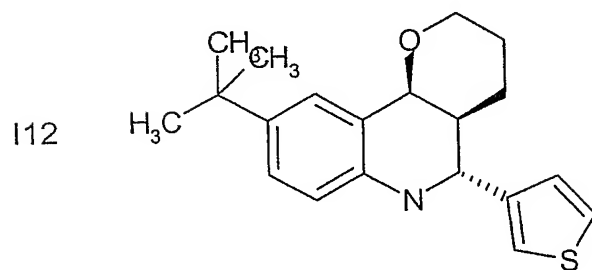
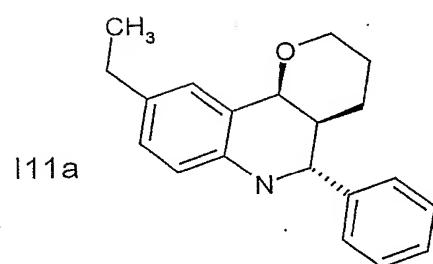
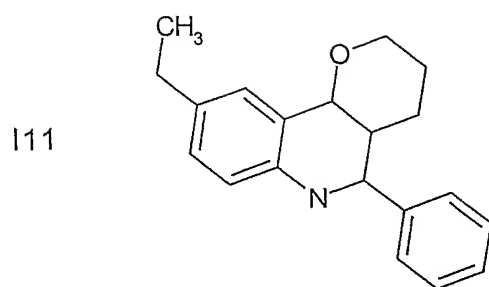


- 236 -

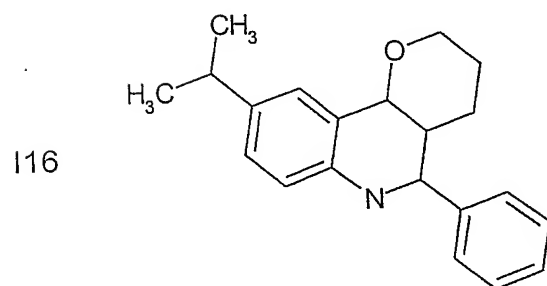
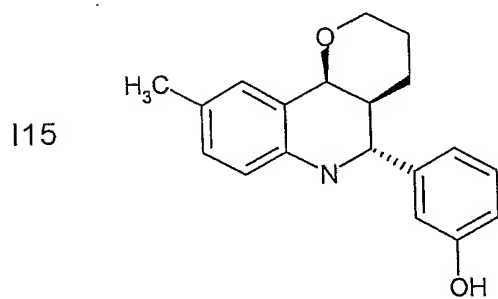
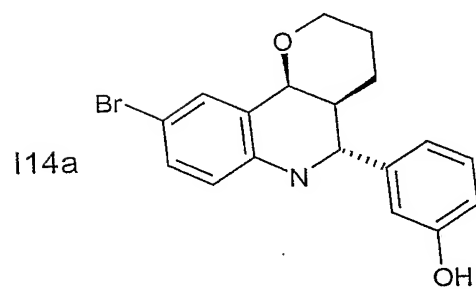
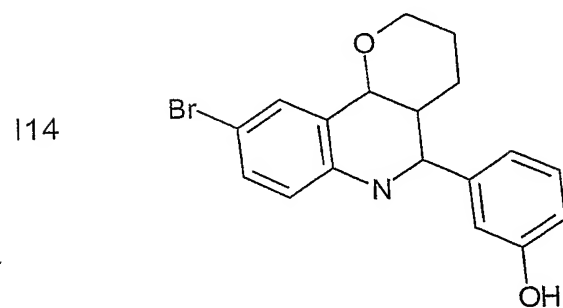
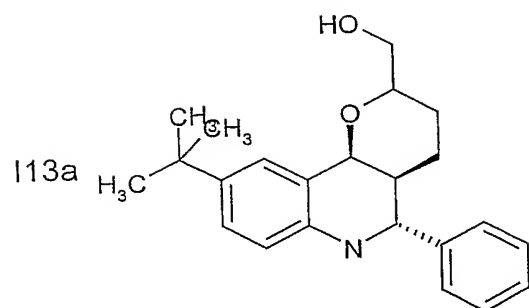


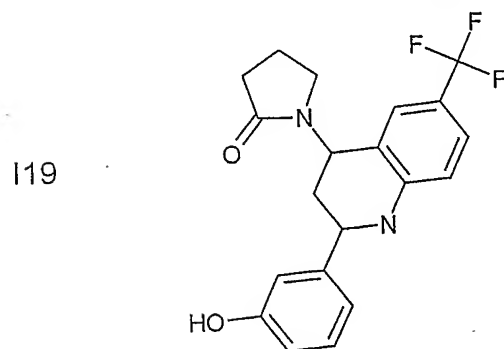
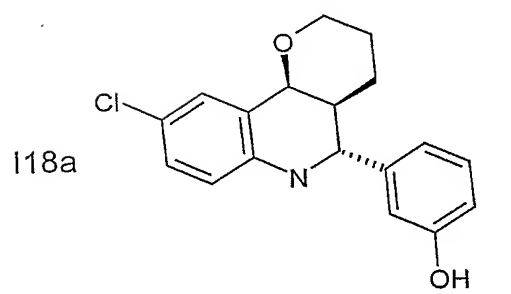
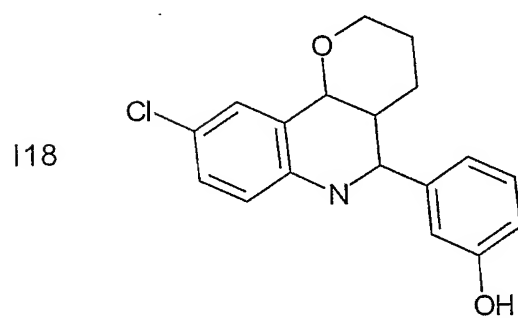
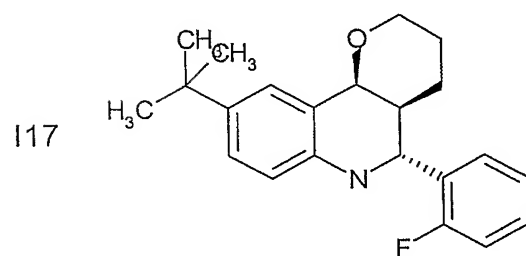
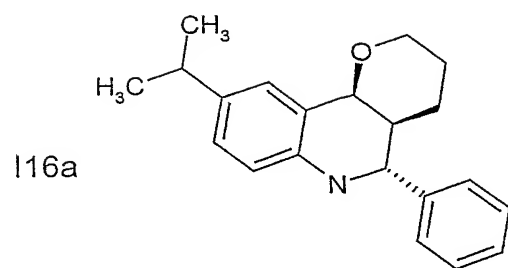
- 237 -



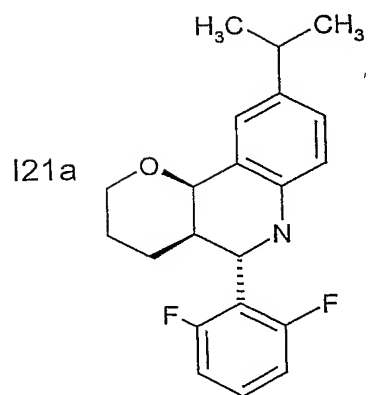
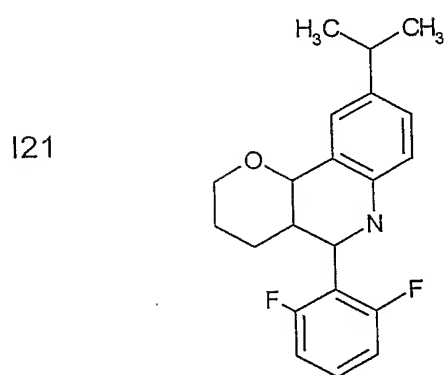
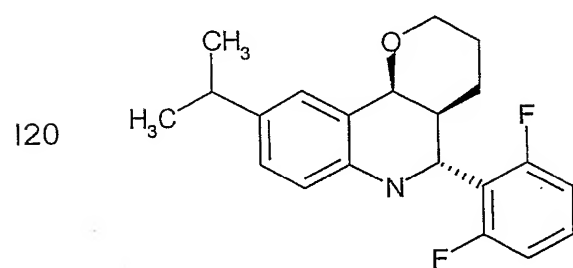
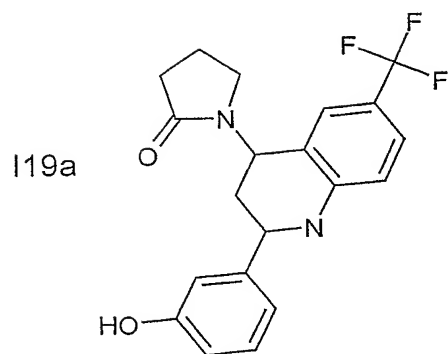


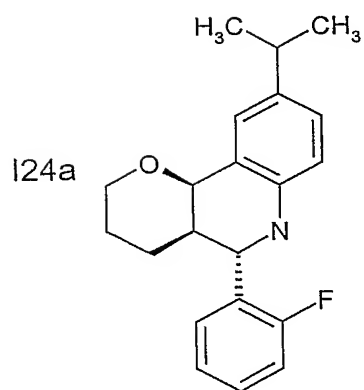
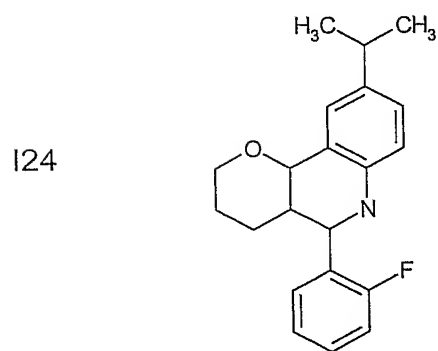
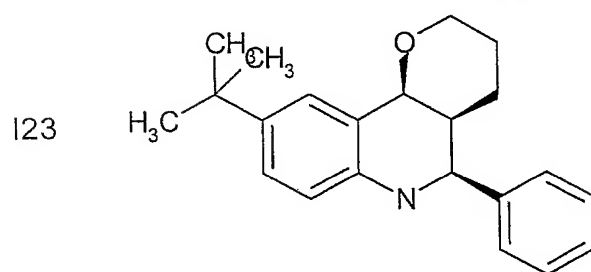
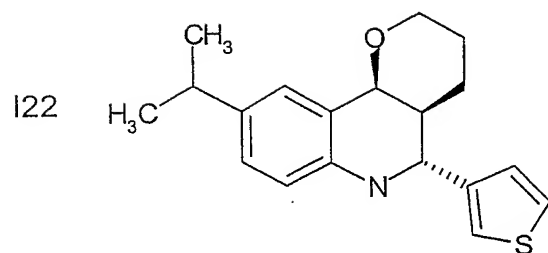
- 239 -



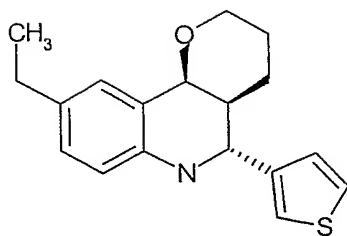


- 241 -

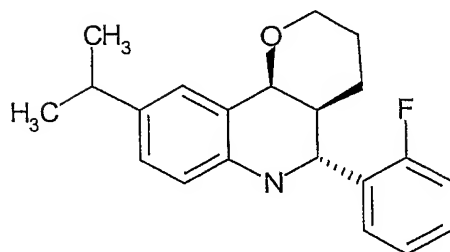




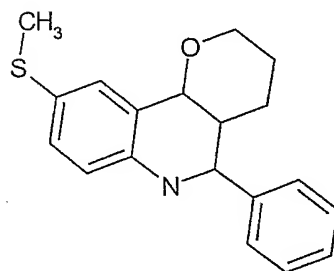
125



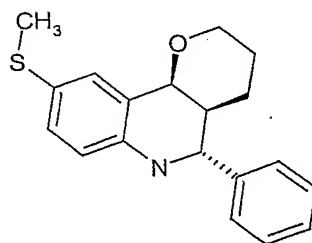
126



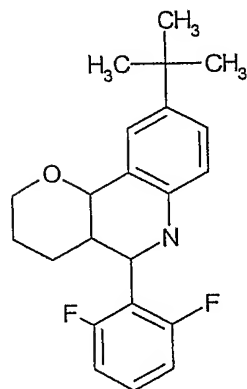
127



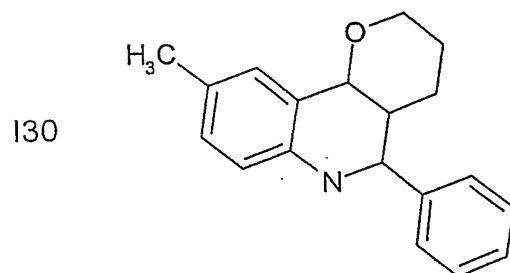
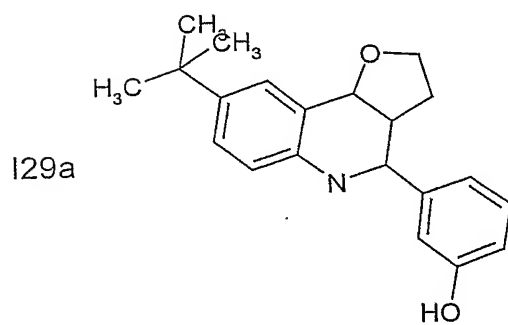
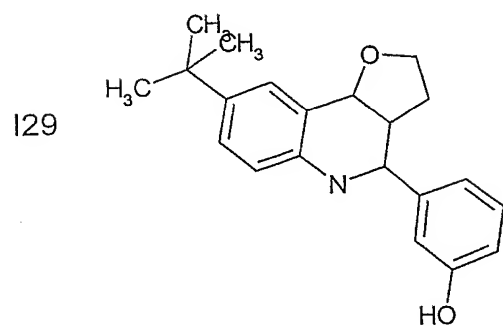
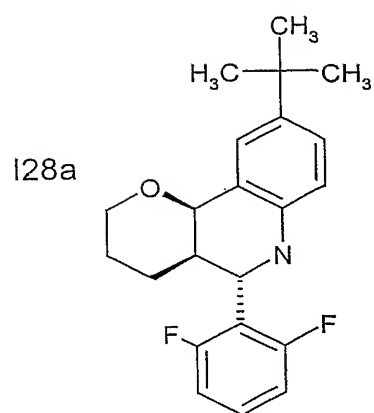
127a

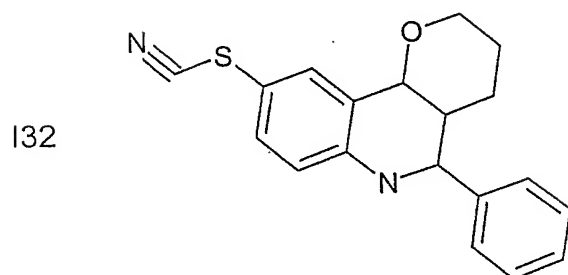
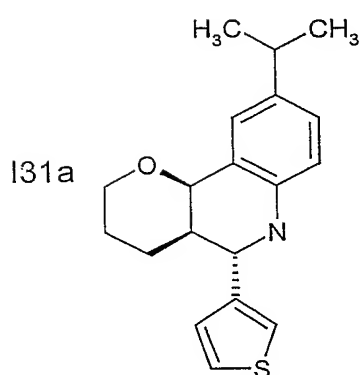
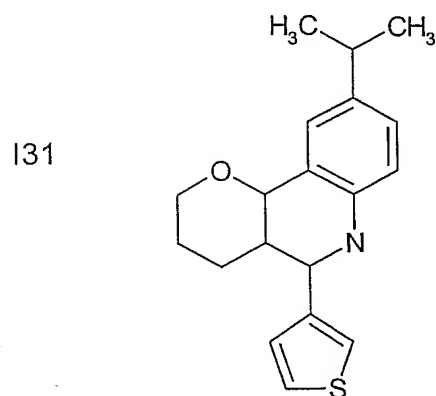
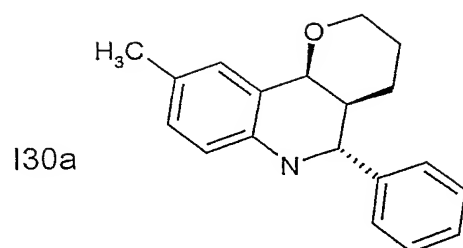


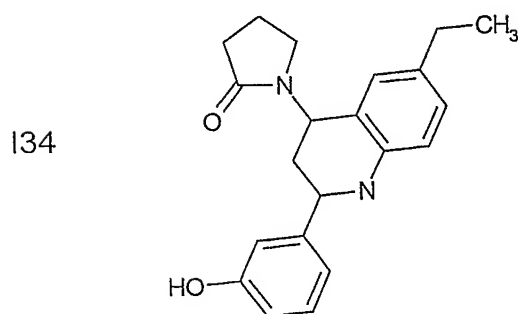
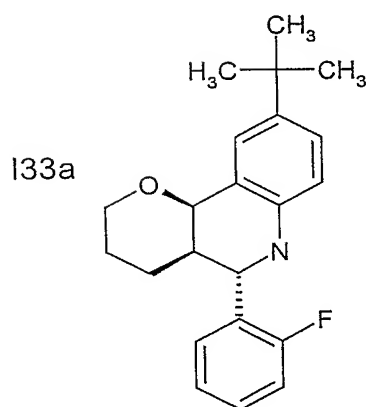
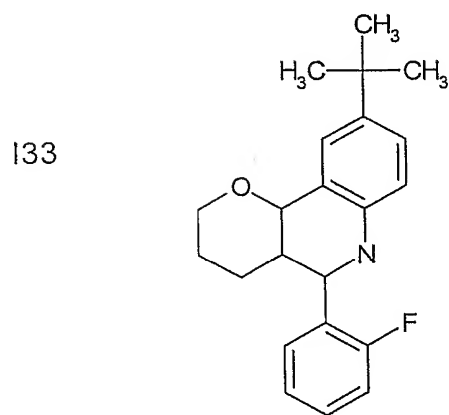
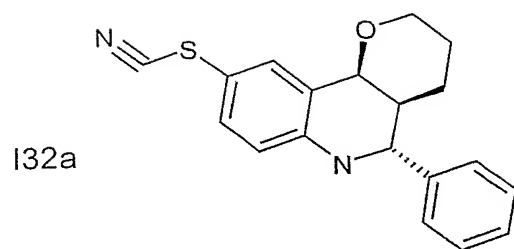
128



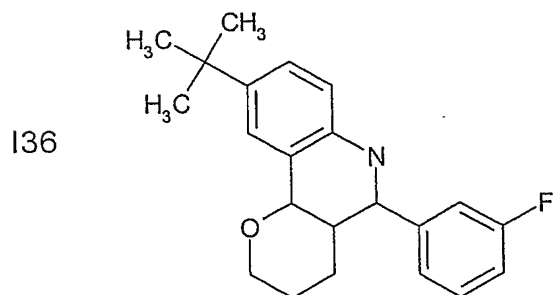
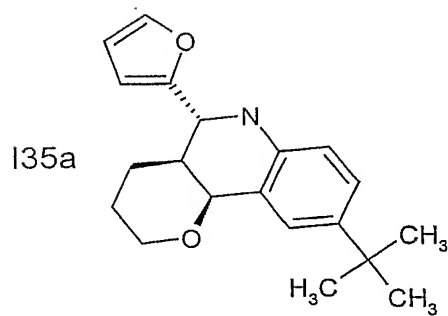
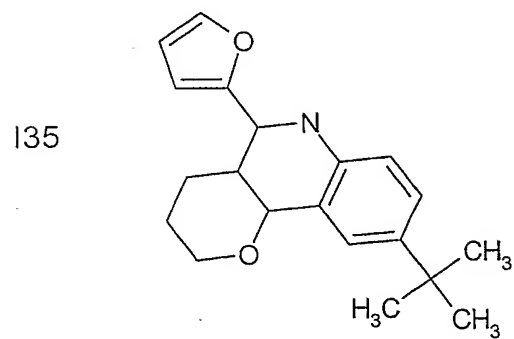
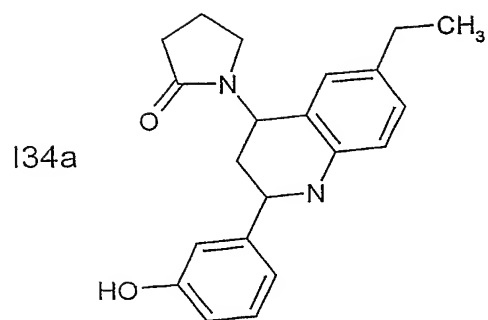


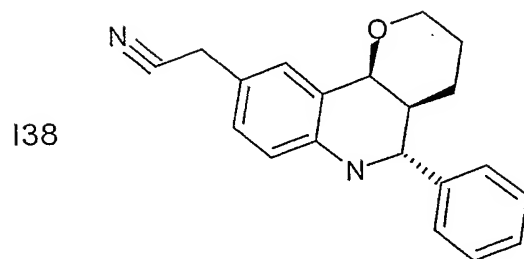
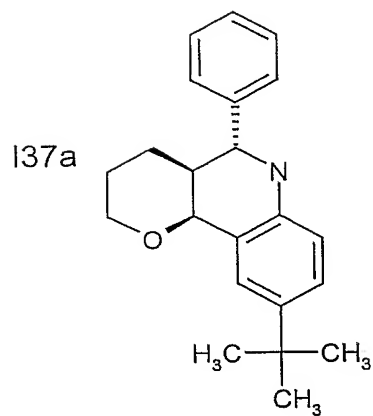
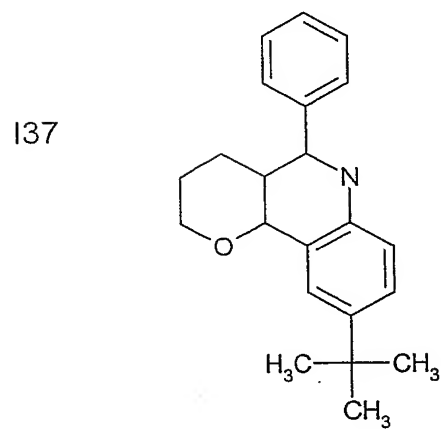
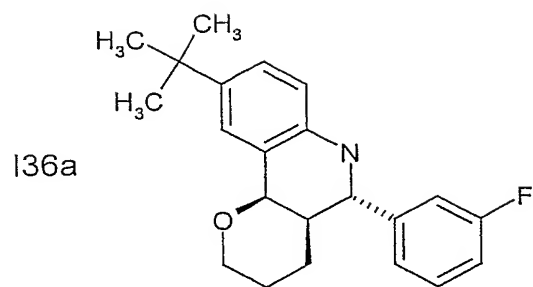


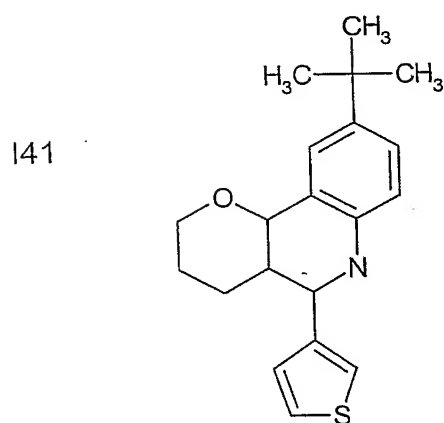
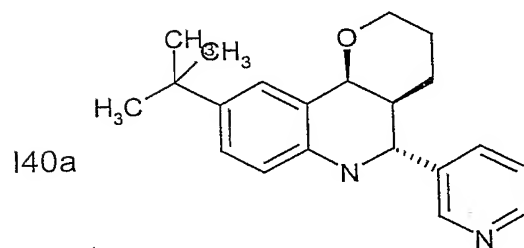
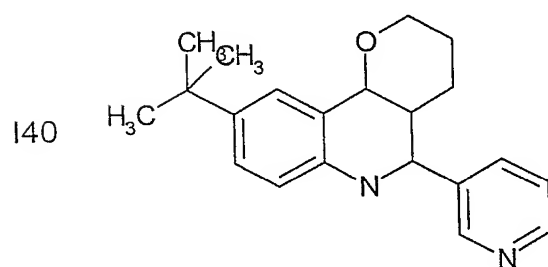
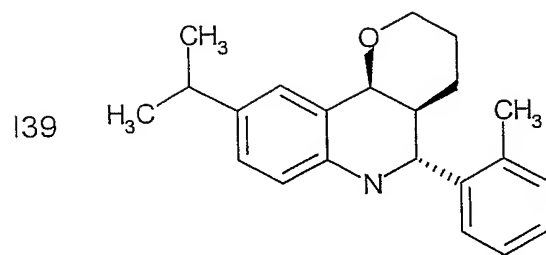




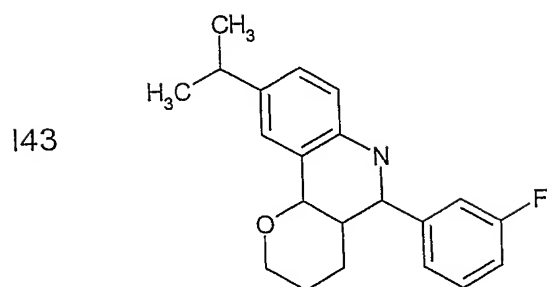
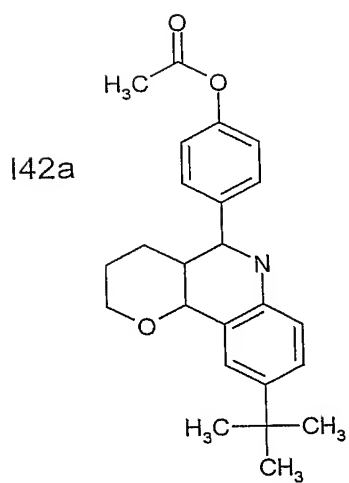
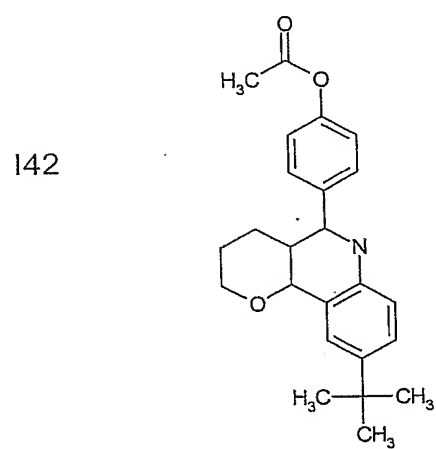
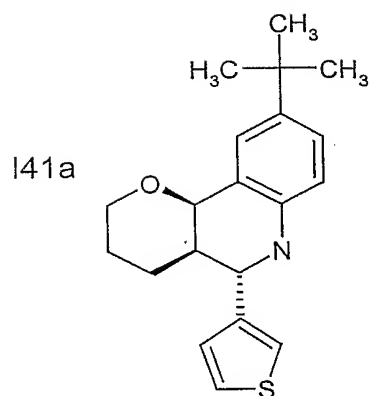
- 247 -

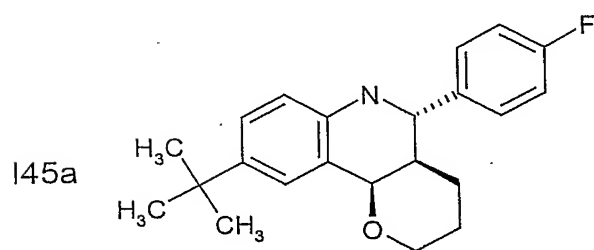
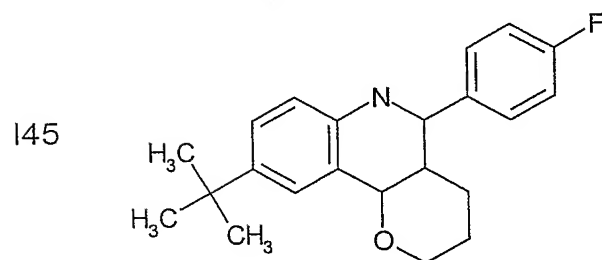
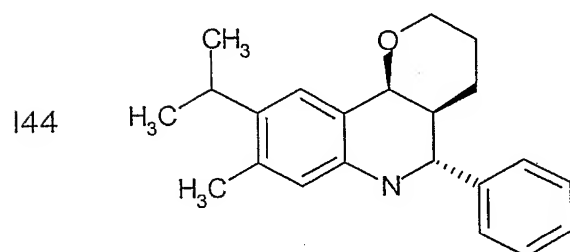
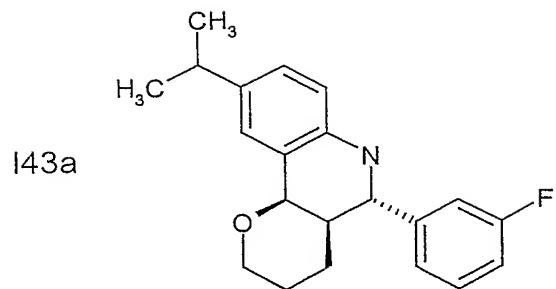






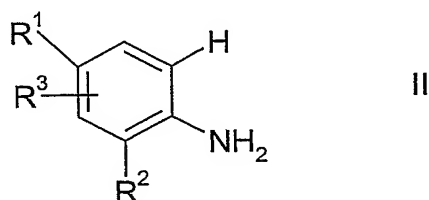
- 250 -





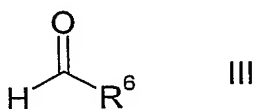


14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-13 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel III

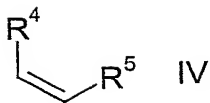


worin

$R^6$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

und

mit einer Verbindung der Formel IV, dessen Doppelbindungsisomer (E-Isomer) oder deren Mischungen

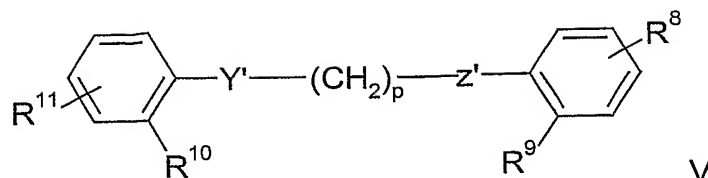


worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
umsetzt

und gegebenenfalls einen Rest R<sup>7</sup> der H bedeutet in einen Rest R<sup>7</sup>  
der eine andere Bedeutung als H aufweist, umwandelt

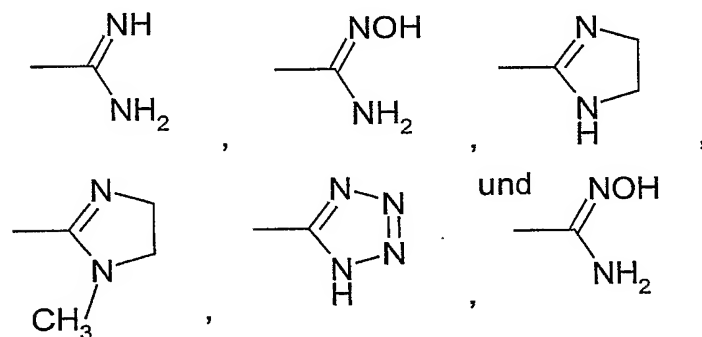
und/oder gegebenenfalls  
eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart einer Protonensäure oder Lewis-Säure stattfindet.
16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart von Trifluoressigsäure, Hexafluorisopropanol, Bismut (III) chlorid, Ytterbium(III)triflat, Scandium (III) triflat oder Cerammonium (IV)nitrat stattfindet.
17. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 bis 13 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomere und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
18. Mischung enthalten eine oder mehrere Verbindungen der Formel I sowie Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formel V, deren Analoga und/oder seiner Metaboliten,



worin

Y' und Z' jeweils unabhängig voneinander O oder N bedeuten, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> jeweils unabhängig voneinander H, OH, Halogen, OC1-10-Alkyl, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> oder NH<sub>2</sub> bedeuten, n eine ganze Zahl zwischen 2 und 6, jeweils einschließlich, bedeutet und R<sup>8</sup> und R<sup>11</sup> jeweils unabhängig voneinander an der meta- oder para-Position stehen und aus der Gruppe:



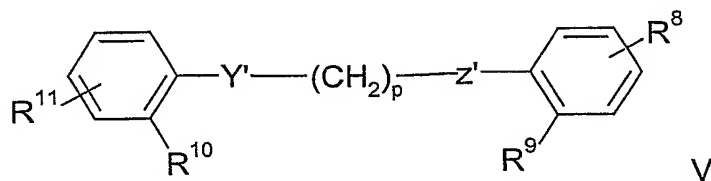
ausgewählt sind.

19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei als Verbindung der Formel V Pentamidin oder seine Salze verwendet werden.
20. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 13 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate, Tautomeren und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen oder der Mischung nach Anspruch 18, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, die durch die

Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der mitotischen Motor-Proteins Eg5 beeinflusst werden können.

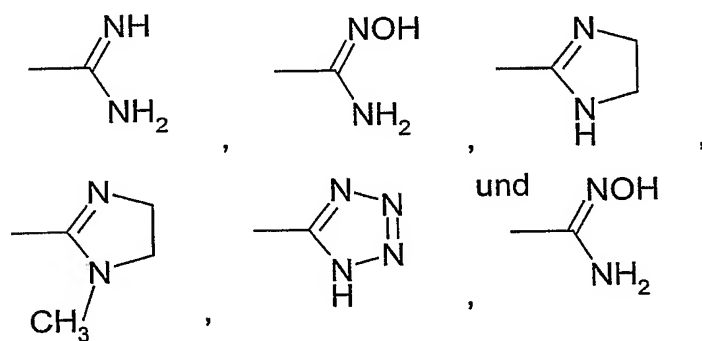
21. Verwendung von Verbindung nach Anspruch 1 bis 13 oder der Mischung nach Anspruch 18, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Krebskrankheiten.
22. Verwendung nach Anspruch 21, wobei die Krebskrankheiten mit einem Tumor aus der Gruppe der Tumoren des Plattenepithel, der Blasen, des Magens, der Nieren, von Kopf und Hals, des Ösophagus, des Gebärmutterhals, der Schilddrüse, des Darm, der Leber, des Gehirns, der Prostata, des Urogenitaltrakts, des lymphatischen Systems, des Magens, des Kehlkopf und/oder der Lunge einhergehen.
23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei der Tumor aus der Gruppe Monozytenleukämie, Lungenadenokarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Glioblastome und Brustkarzinom und Kolokarzinom stammt.
24. Verwendung nach Anspruch 21, wobei die zu behandelnde Krebs-Krankheit ein Tumor des Blut- und Immunsystems ist.
25. Verwendung nach Anspruch 24, wobei der Tumor aus der Gruppe der akuten myelotischen Leukämie, der chronischen myelotischen Leukämie, akuten lymphatischen Leukämie und/oder chronischen lymphatischen Leukämie stammt.
26. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 13 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge einer oder

mehrerer Verbindungen der Formel V, deren Analoga und/oder seiner Metaboliten,



worin

Y' und Z' jeweils unabhängig voneinander O oder N bedeuten, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> jeweils unabhängig voneinander H, OH, Halogen, OC1-10-Alkyl, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> oder NH<sub>2</sub> bedeuten, n eine ganze Zahl zwischen 2 und 6, jeweils einschließlich, bedeutet und R<sup>8</sup> und R<sup>11</sup> jeweils unabhängig voneinander an der meta- oder para-Position stehen und aus der Gruppe:



ausgewählt sind, wobei

die Verbindungen der Formel I und die Verbindungen der Formel V, ihre Analoga und/oder ihre Metaboliten gleichzeitig oder innerhalb von 14 Tagen voneinander in Mengen verabreicht werden, die ausreichen, um das Wachstum eines Tumors oder von anderen hyperproliferativen Zellen zu hemmen.

27. Verwendung nach Anspruch 26, wobei als Verbindung der Formel V Pentamidin oder seine Salze verwendet werden.
28. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 bis 13 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I in Kombination mit Radiotherapie und einer Verbindung aus der Gruppe 1) Östrogenrezeptormodulator, 2) Androgenrezeptormodulator, 3) Retinoidrezeptormodulator, 4) Zytotoxikum, 5) antiproliferatives Mittel, 6) Prenyl-Proteintransferasehemmer, 7) HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, 8) HIV-Protease-Hemmer, 9) Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie 10) weiterer Angiogenese-Hemmer verabreicht wird.
29. Verbindungen der Formel I worin Q  $\text{CH}_2\text{R}^a$  bedeutet und  $\text{R}^a$  eine der folgenden Bedeutungen aufweist:  $\text{NHR}_2$ ,  $\text{NR}_2$ ,  $\text{NR}(\text{CH}_2)_n\text{Aryl}$ ,  $\text{NR}(\text{CH}_2)_n\text{OR}$ ,  $\text{COOR}$ , N-Pyrrolidon-Rest,  $\text{OCOR}$ ,  $\text{NR}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2]\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{Aryl}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{NHCOOR}]\text{COAryl}$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{N}[\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}]_2$ ,  $\text{NR}(\text{CH}_2)_n\text{NCOOR}$ ,  $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{XR}$ ,  $\text{NR}(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  $\text{NR}(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$ ,  $\text{O}(\text{CO})\text{NR}(\text{CH}_2)_n\text{OR}$ ,  $\text{O}(\text{CO})(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$ ,  $\text{NR}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2]\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{Aryl}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{XR}]\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{Aryl}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{XR}]\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{Heteroaryl}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2]\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{Heteroaryl}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2]\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{R}^1$ ,  $\text{N}(\text{R})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R})\text{COOR}$ ,  $\text{XCOO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$ ,  $\text{OSO}_2\text{A}$ ,  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{OSO}_2\text{Ar}$ ,  $\text{OCONR}_2$  oder  $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NR}$ .

FIG 1

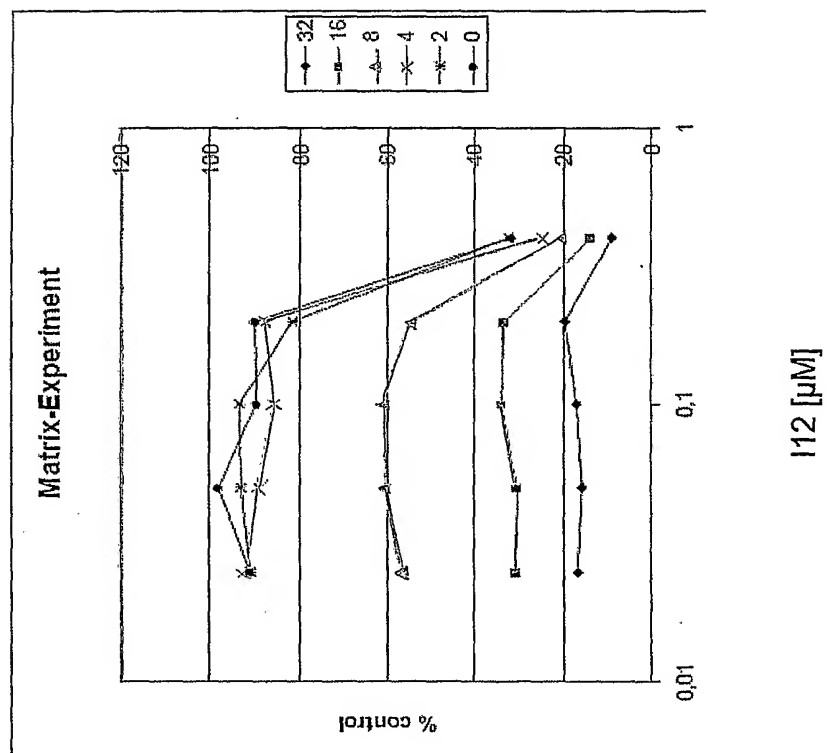


FIG 2

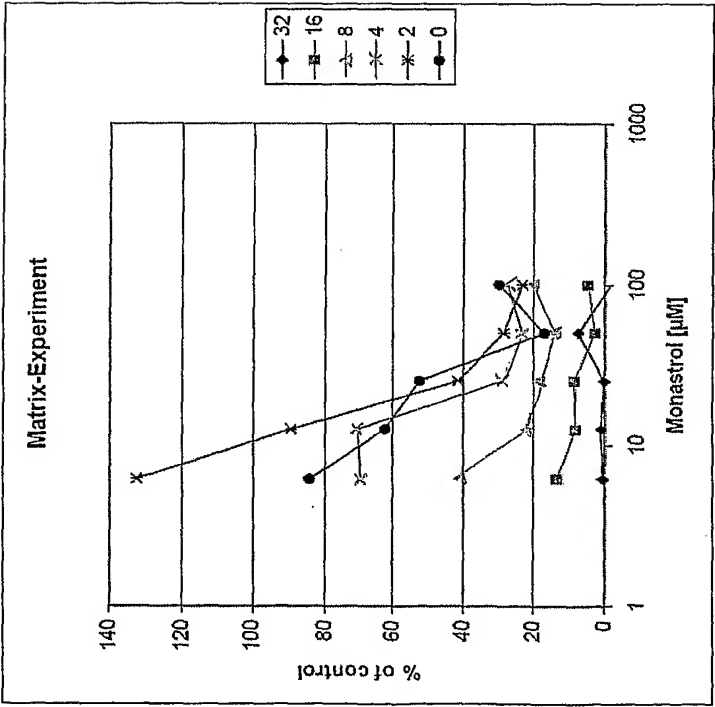




FIG 3

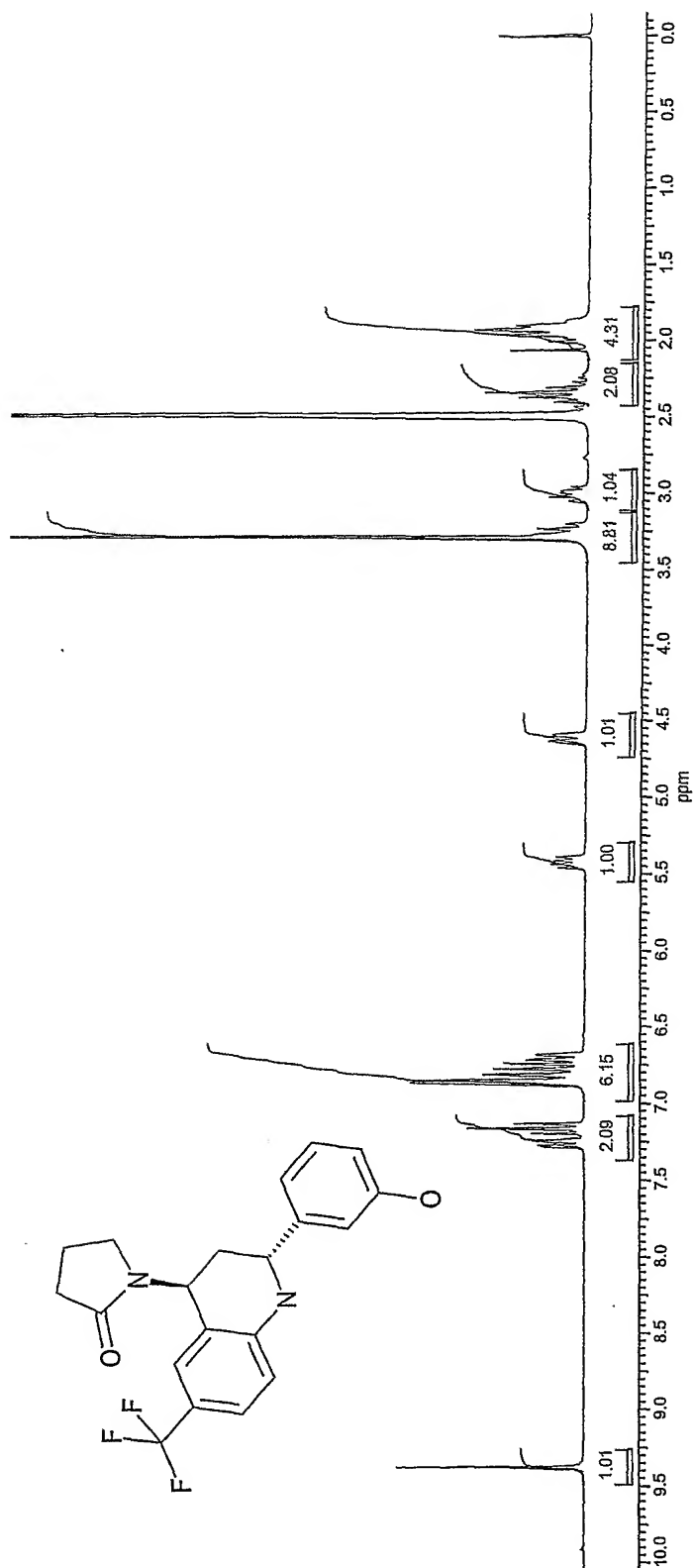


FIG 4

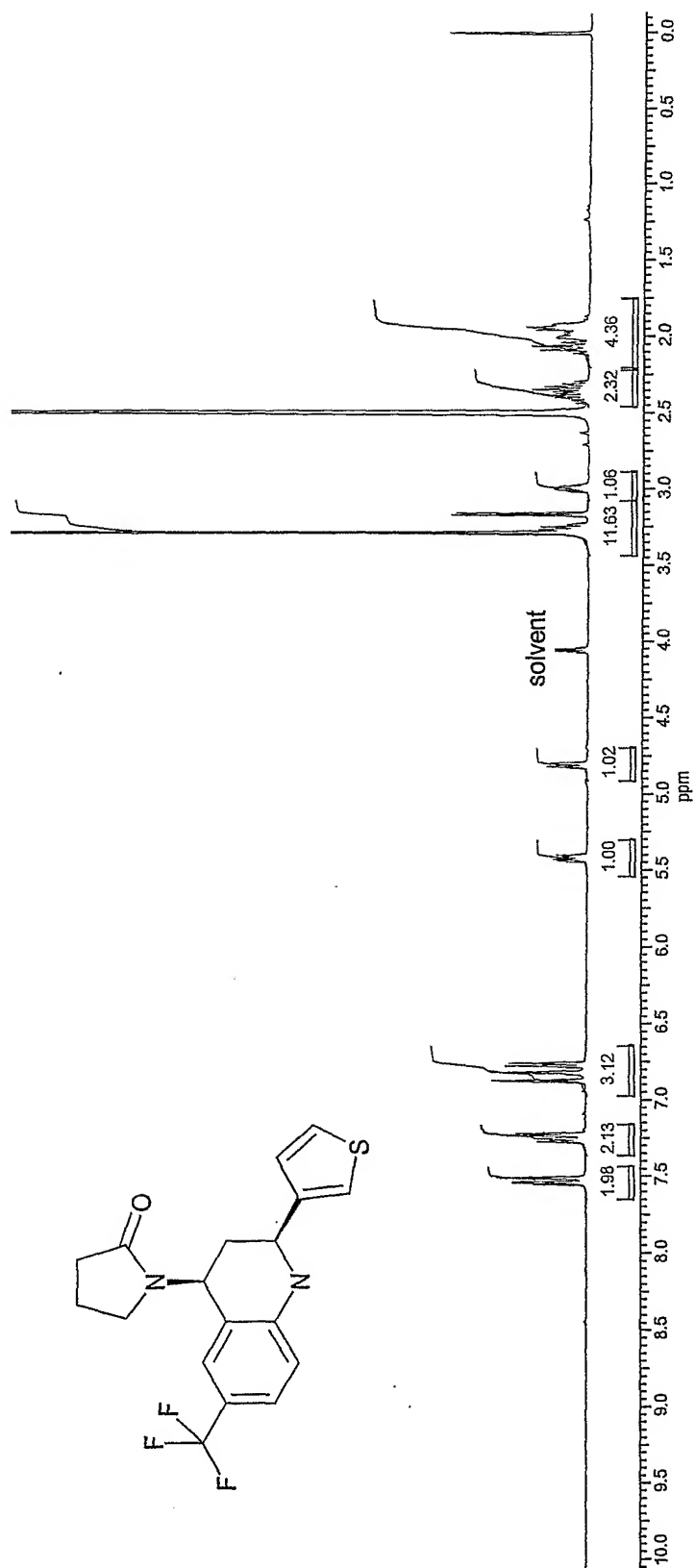


FIG 5

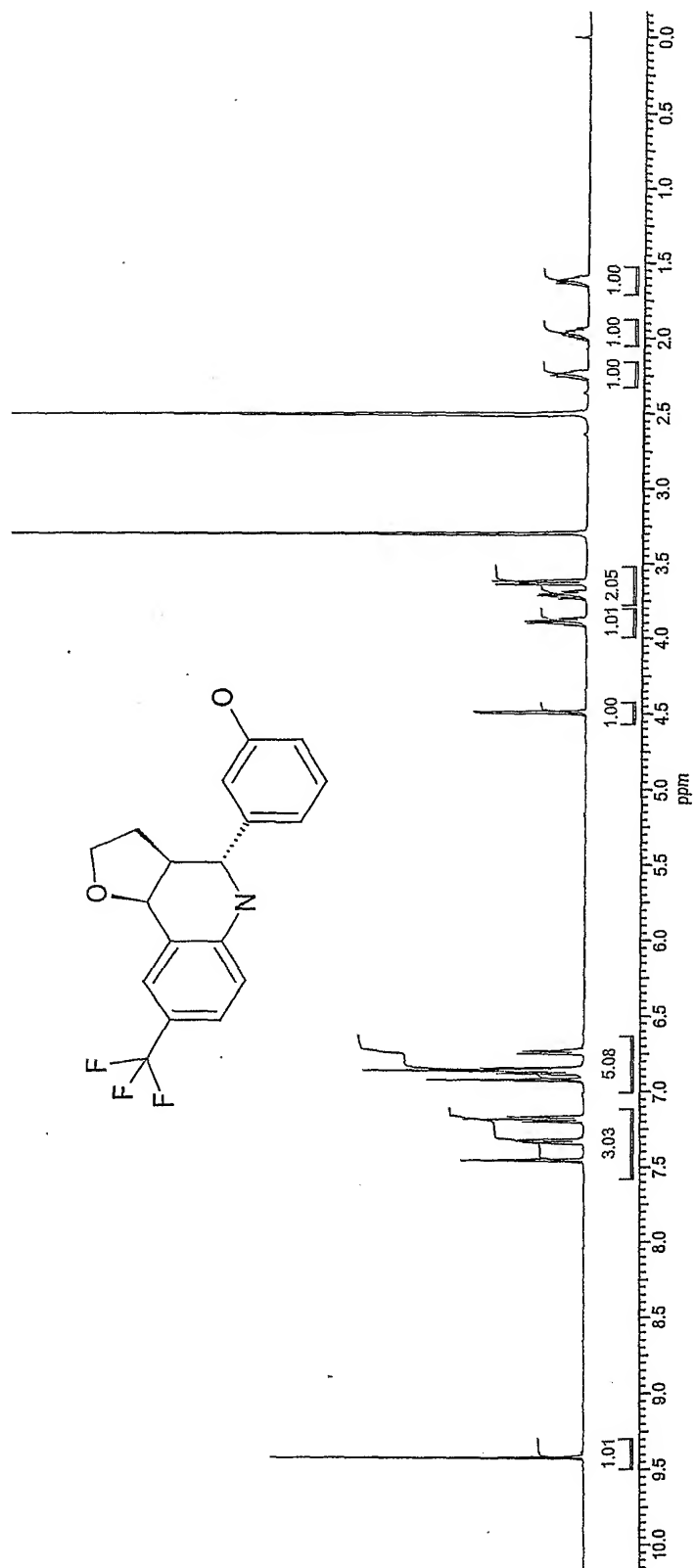


FIG 6

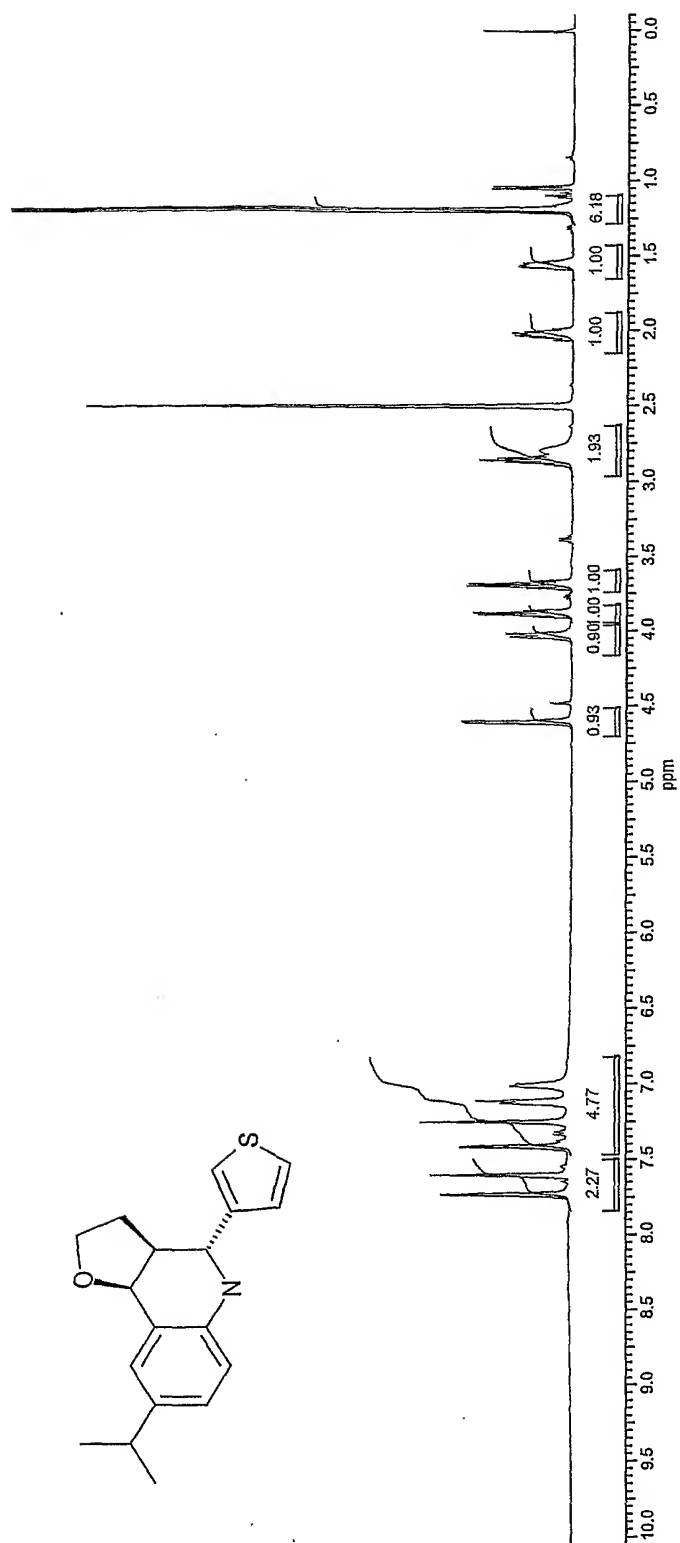


FIG 7

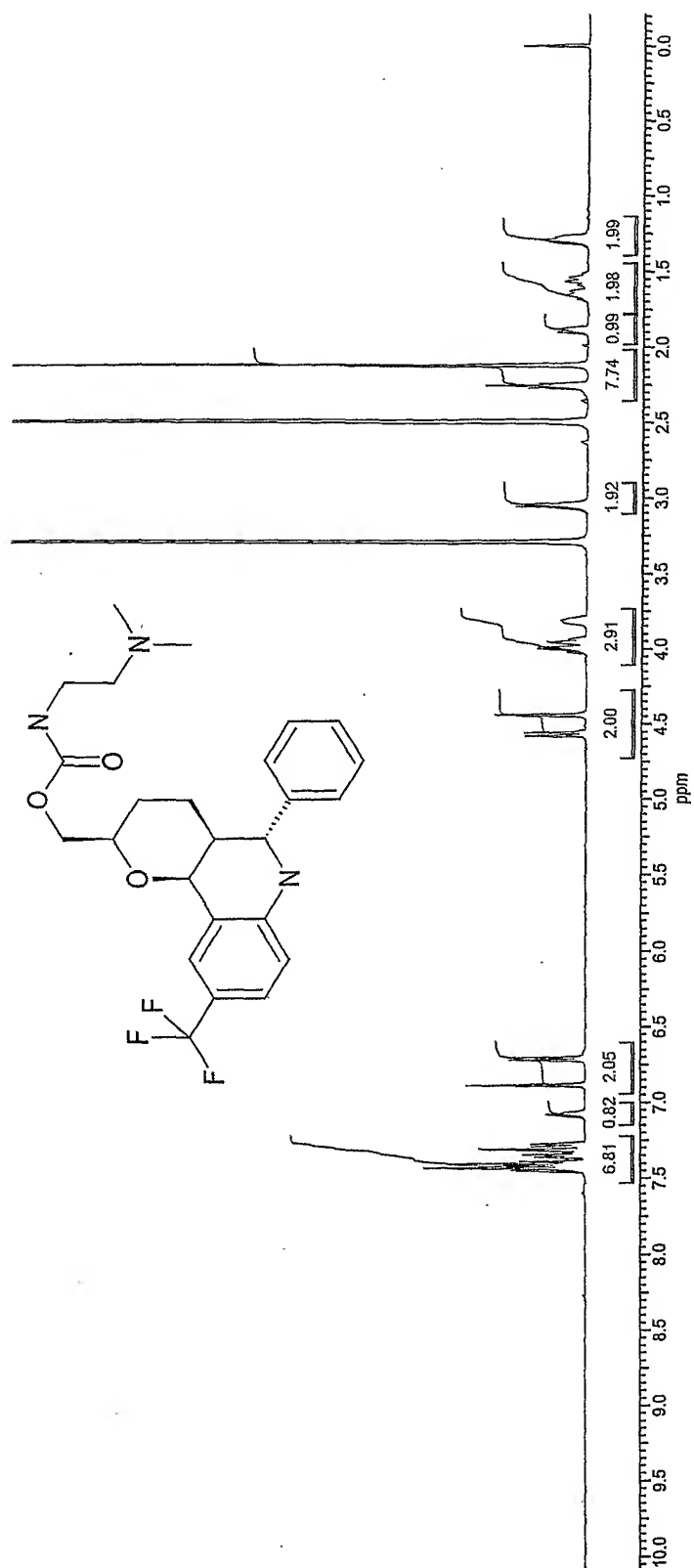


FIG 8

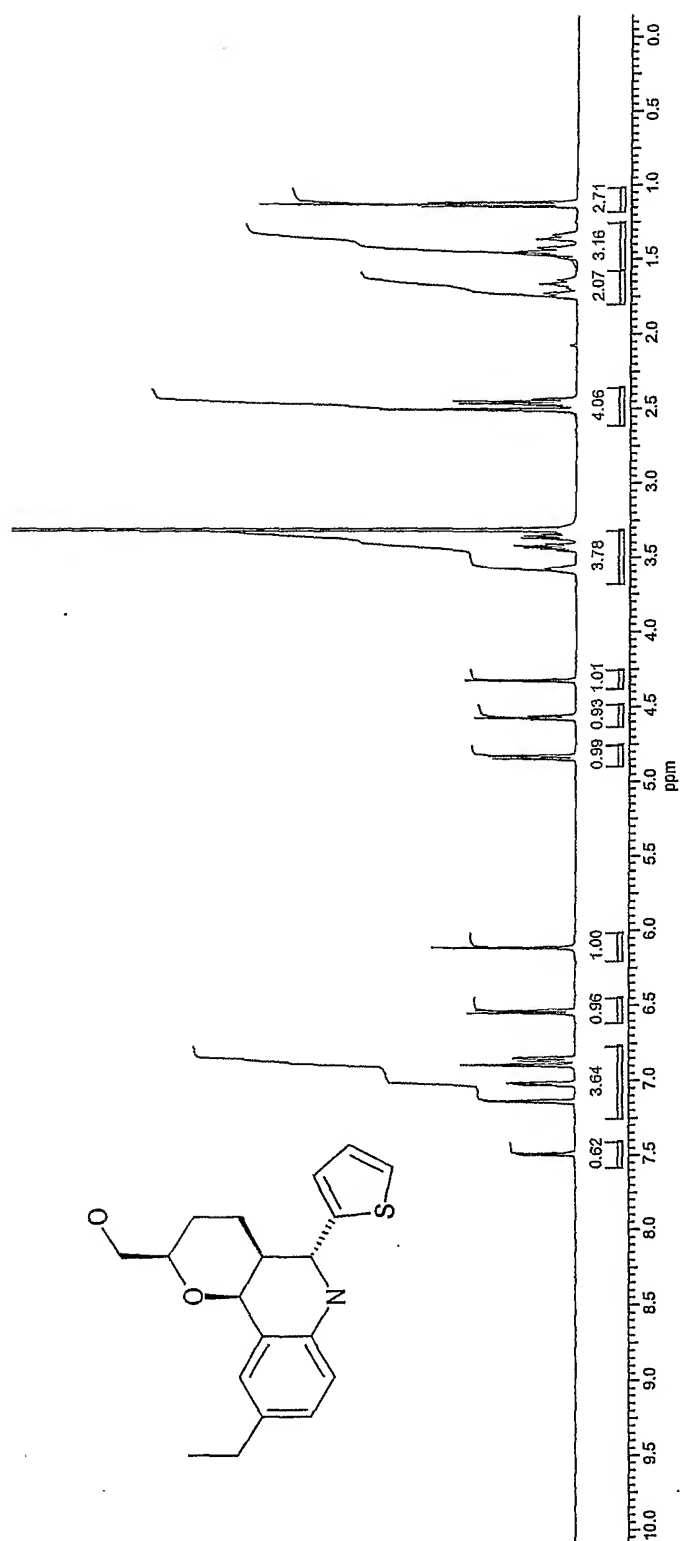


FIG 9

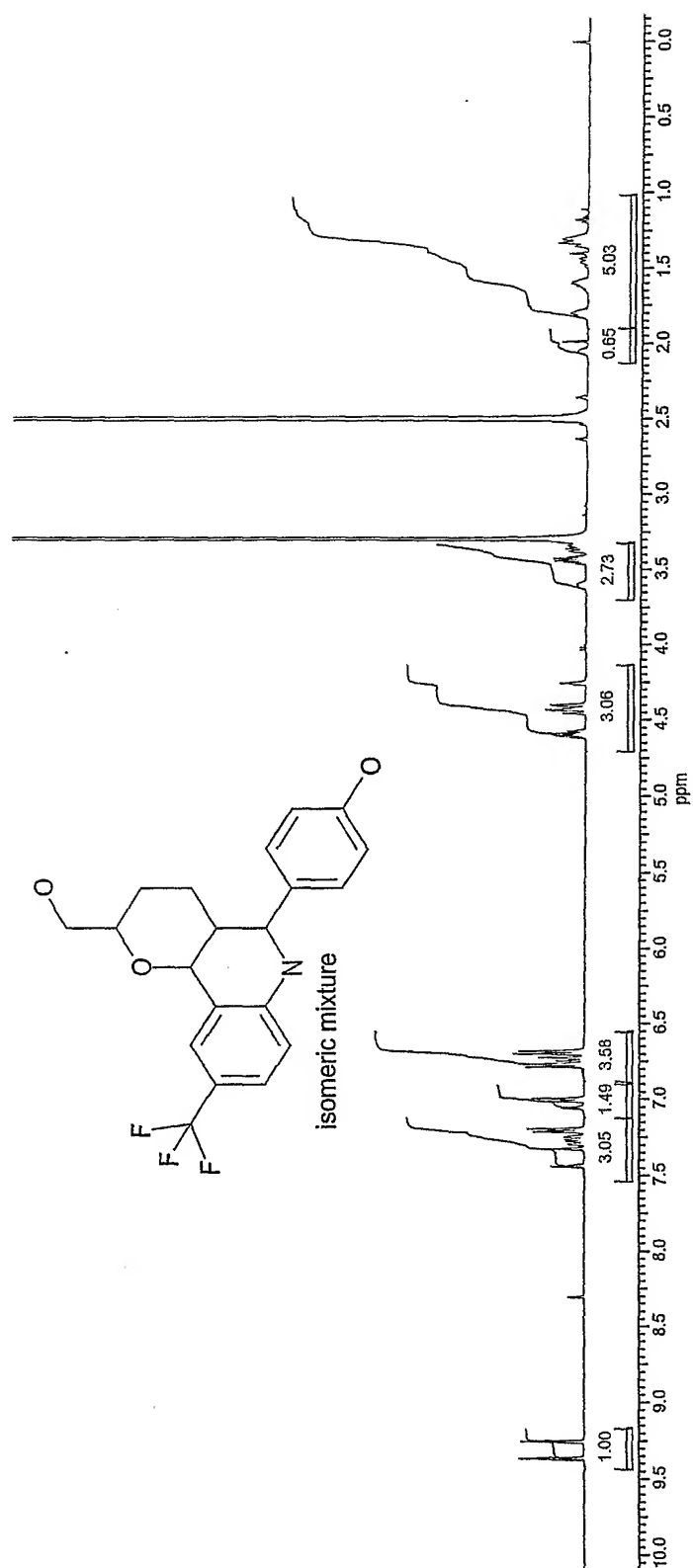


FIG 10

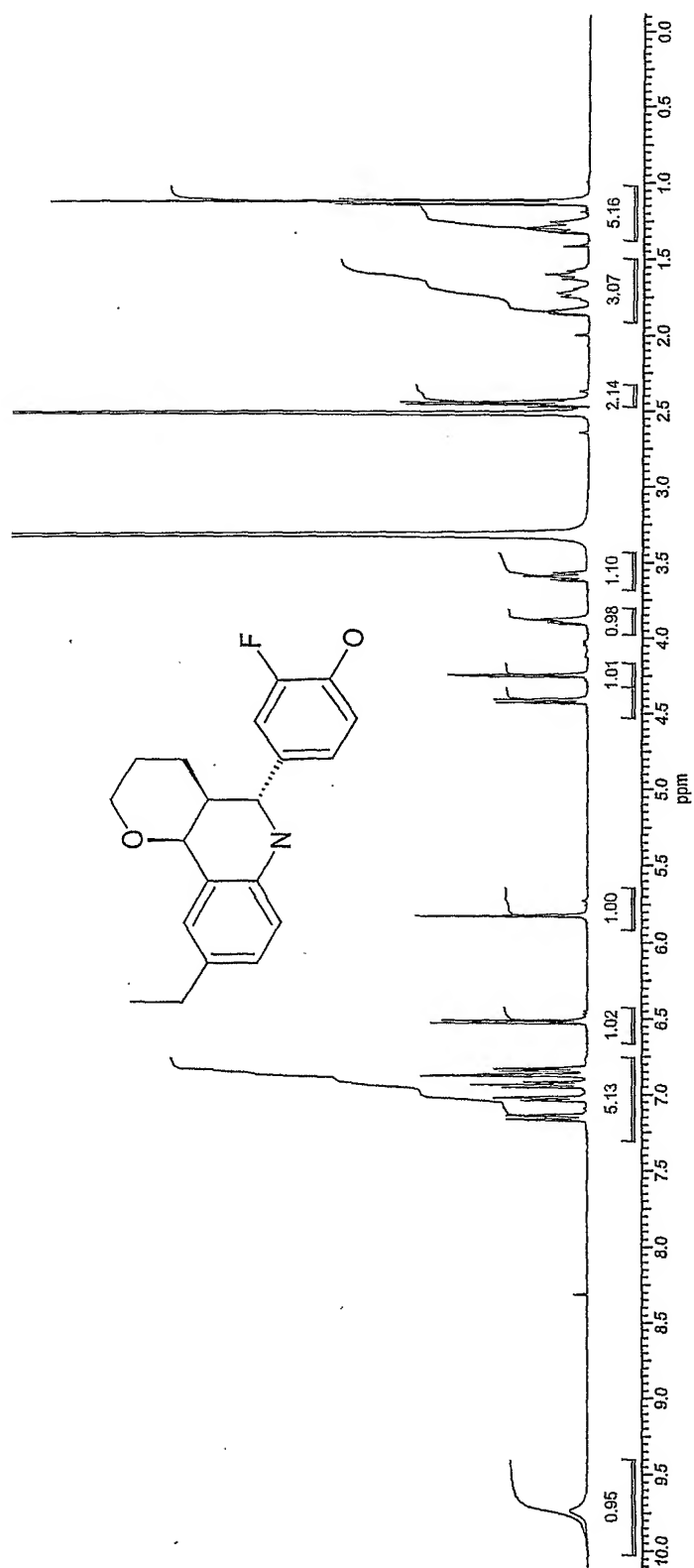




FIG 11

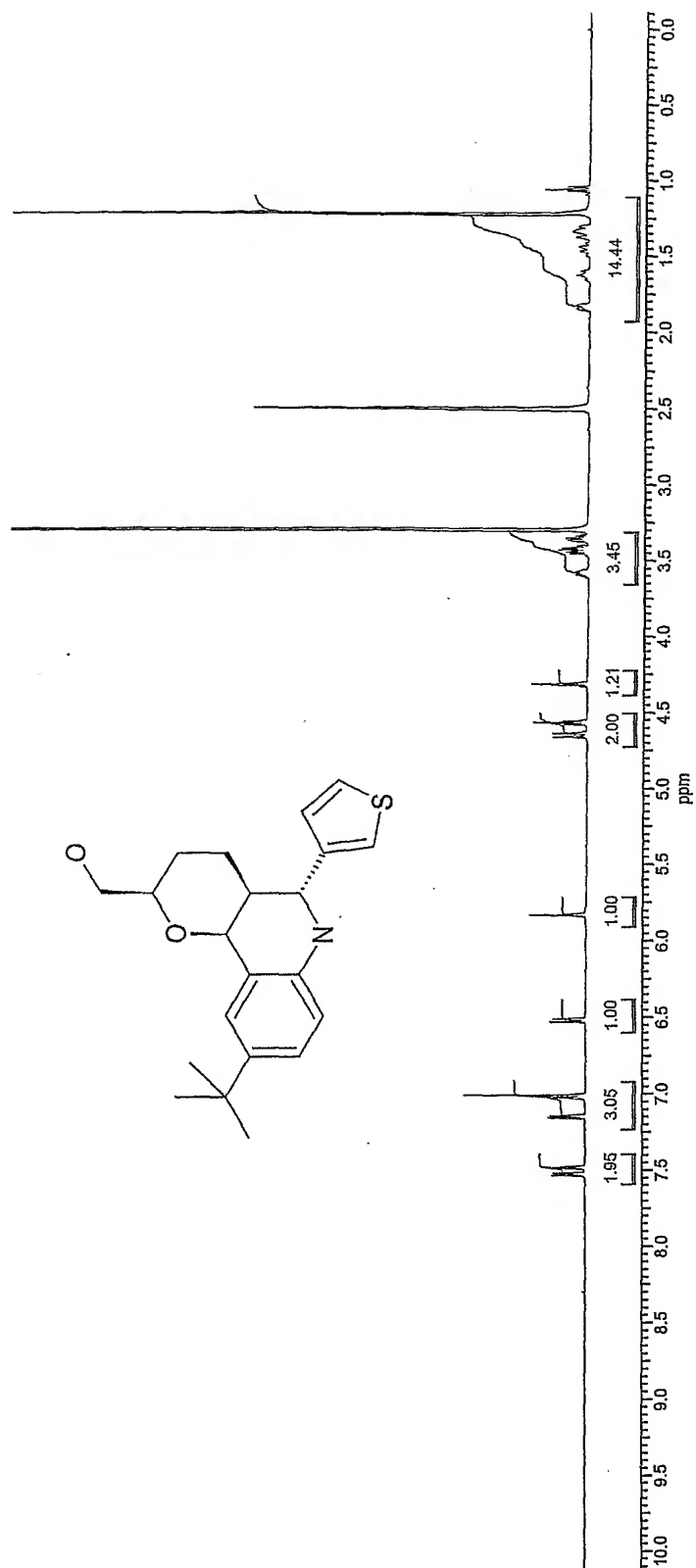


FIG 12

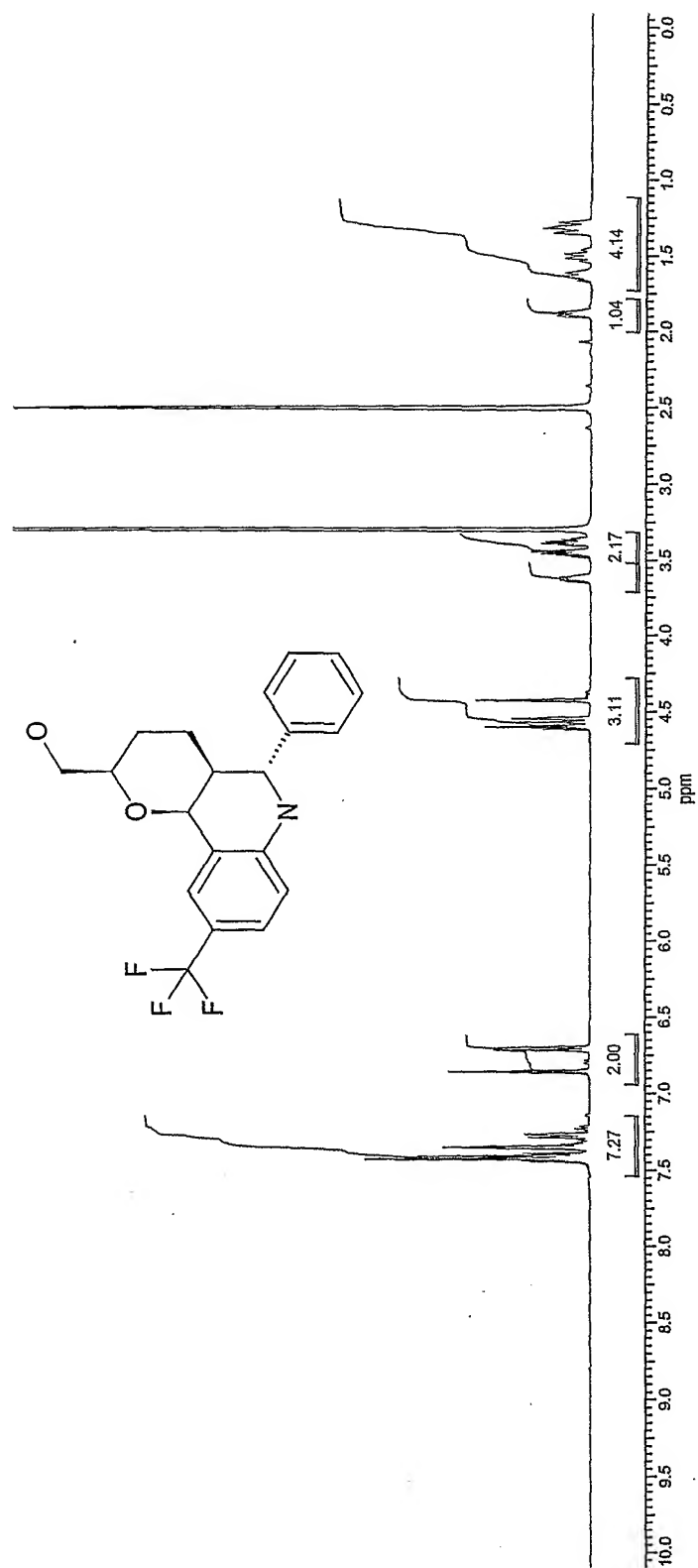


FIG 13

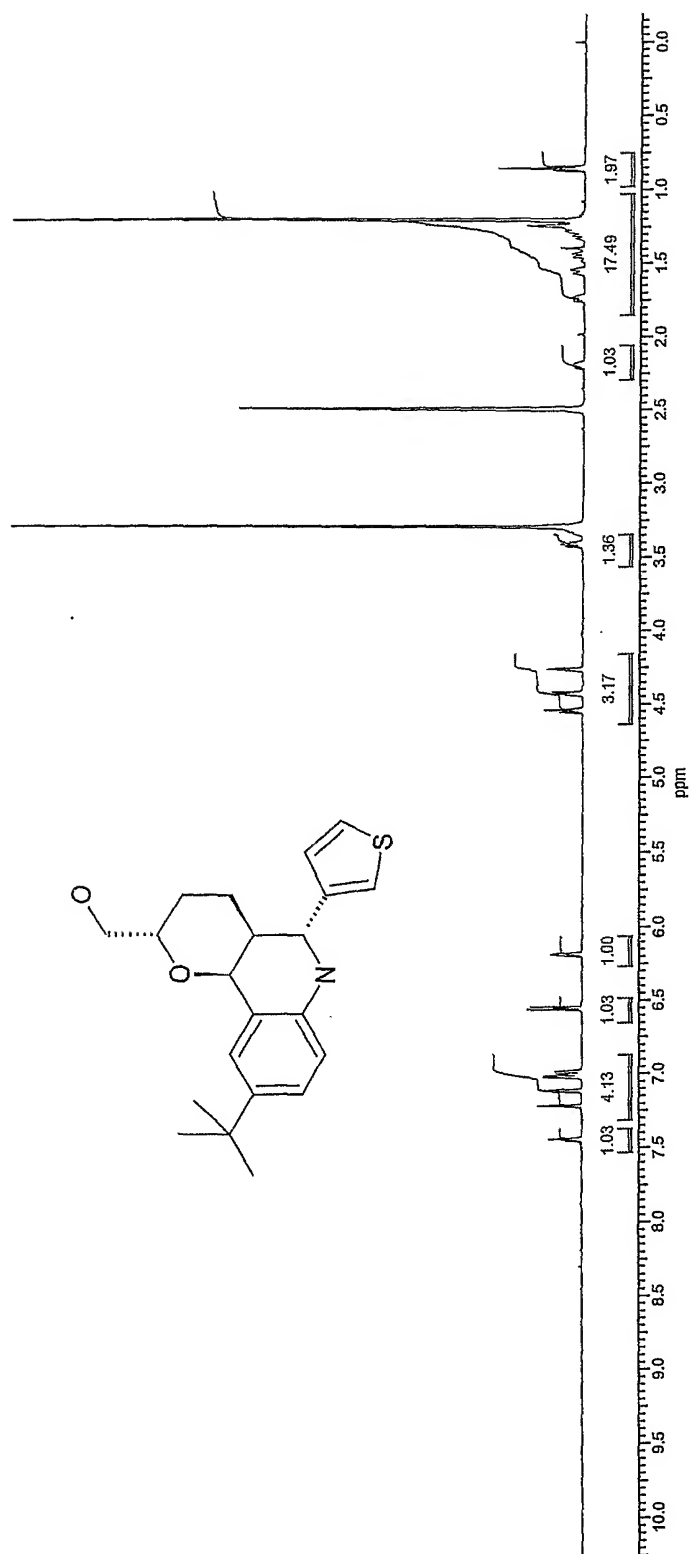


FIG 14

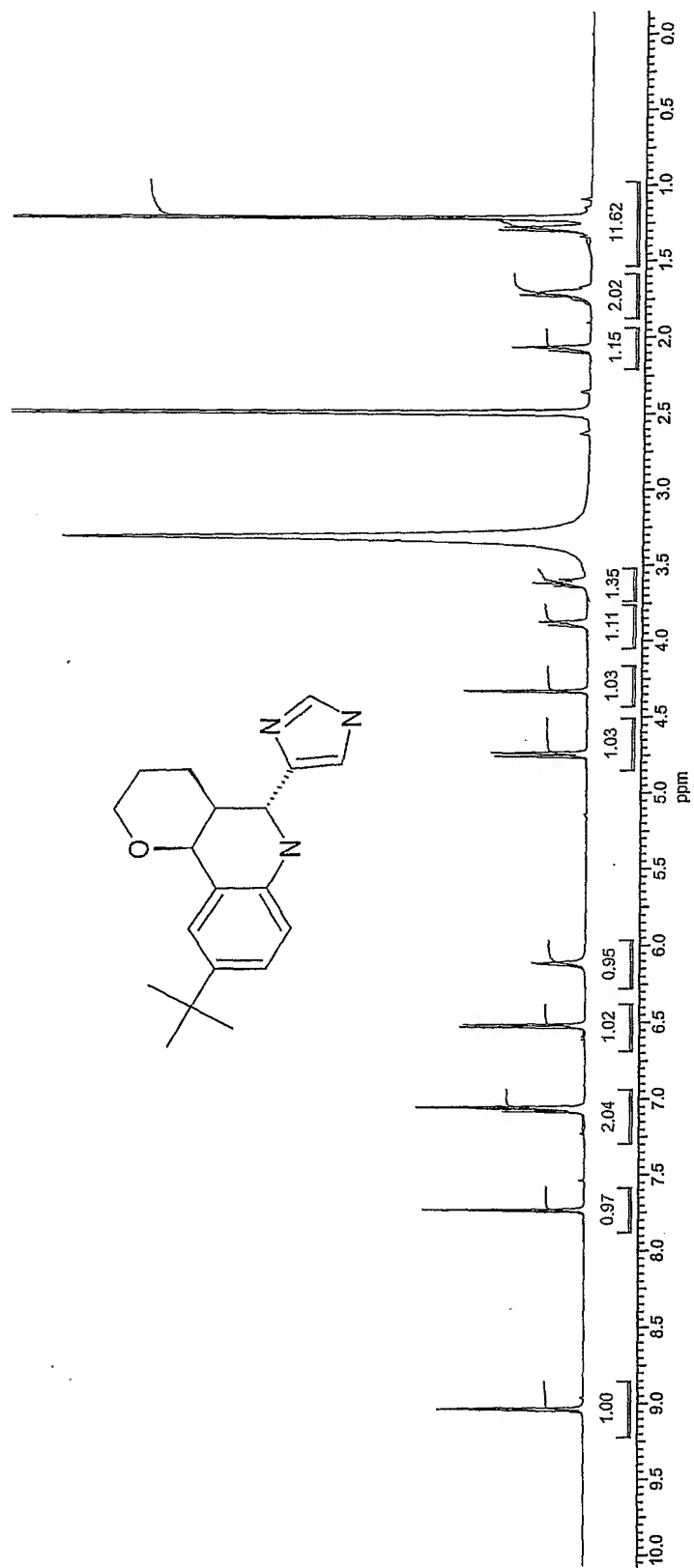


FIG 15

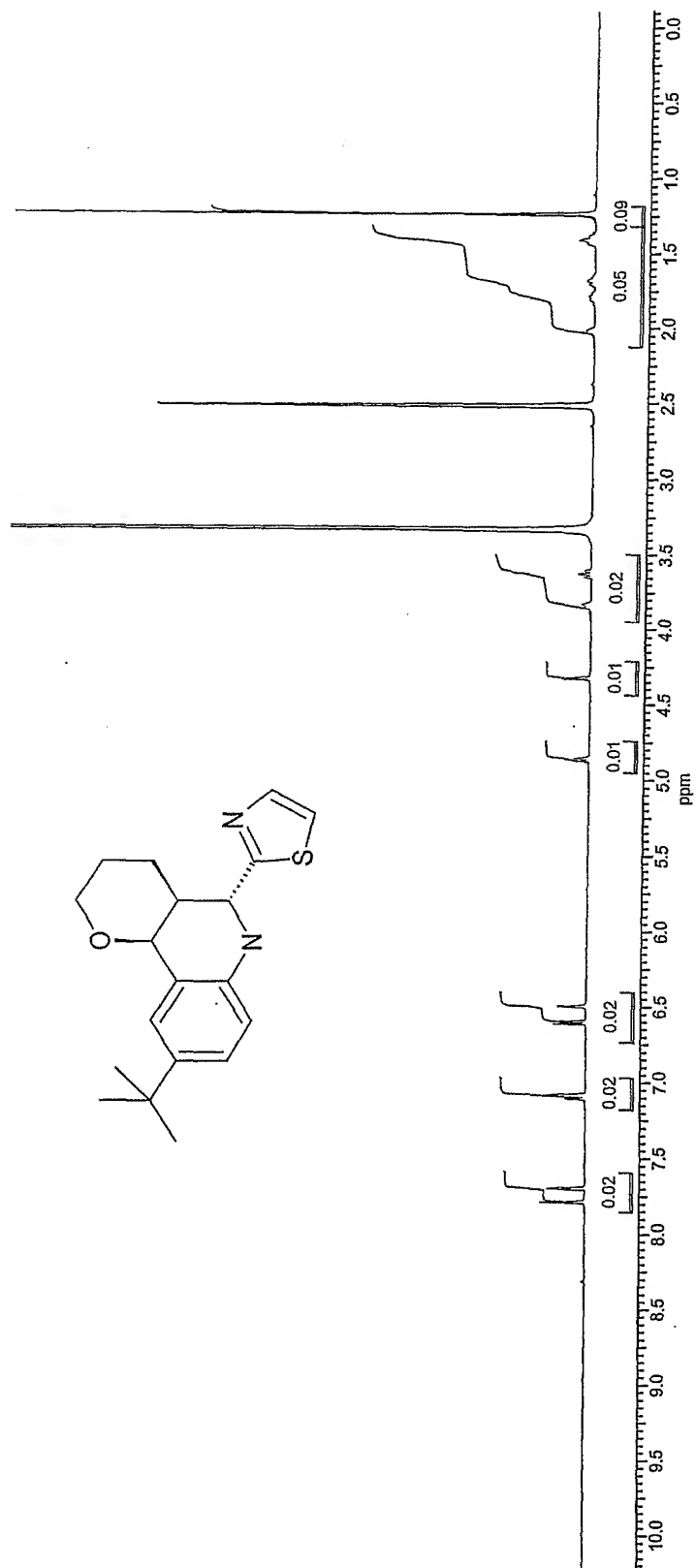


FIG 16

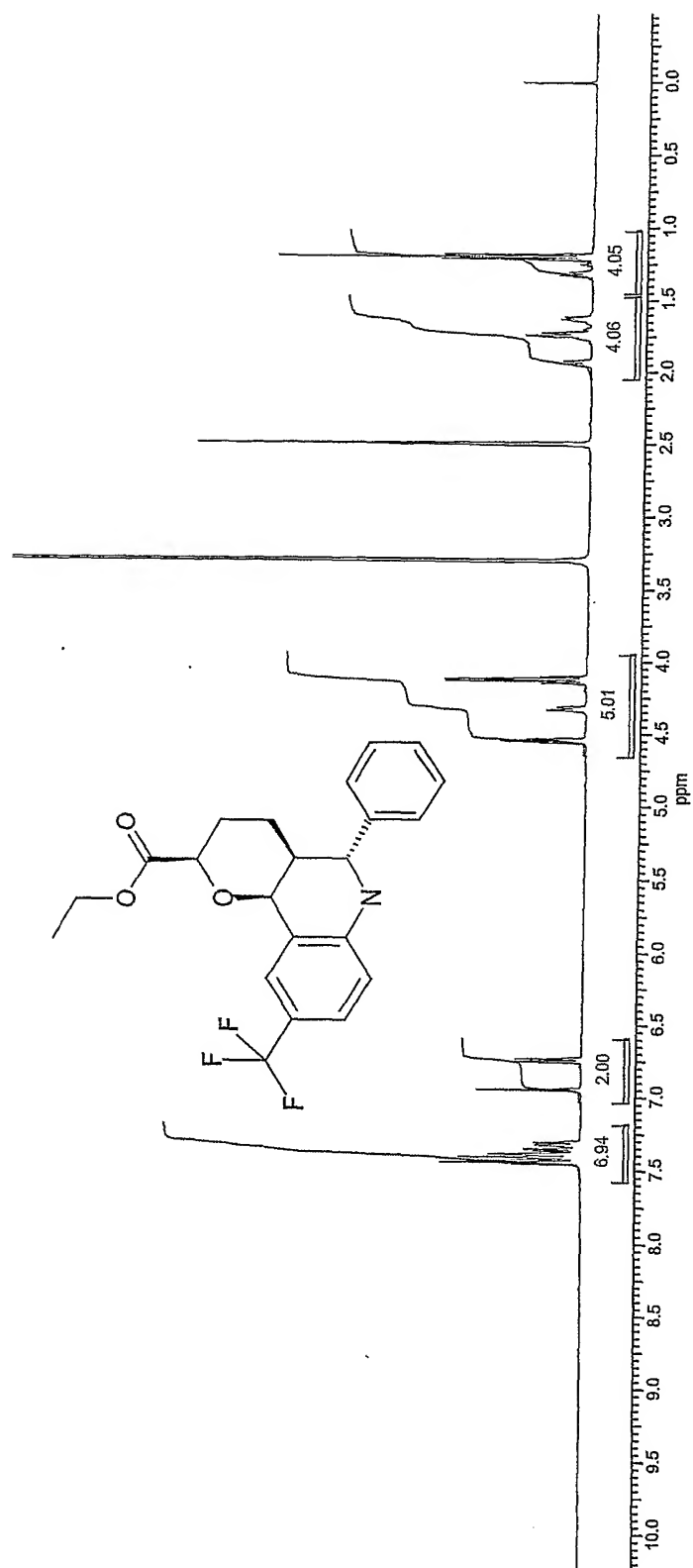


FIG 17

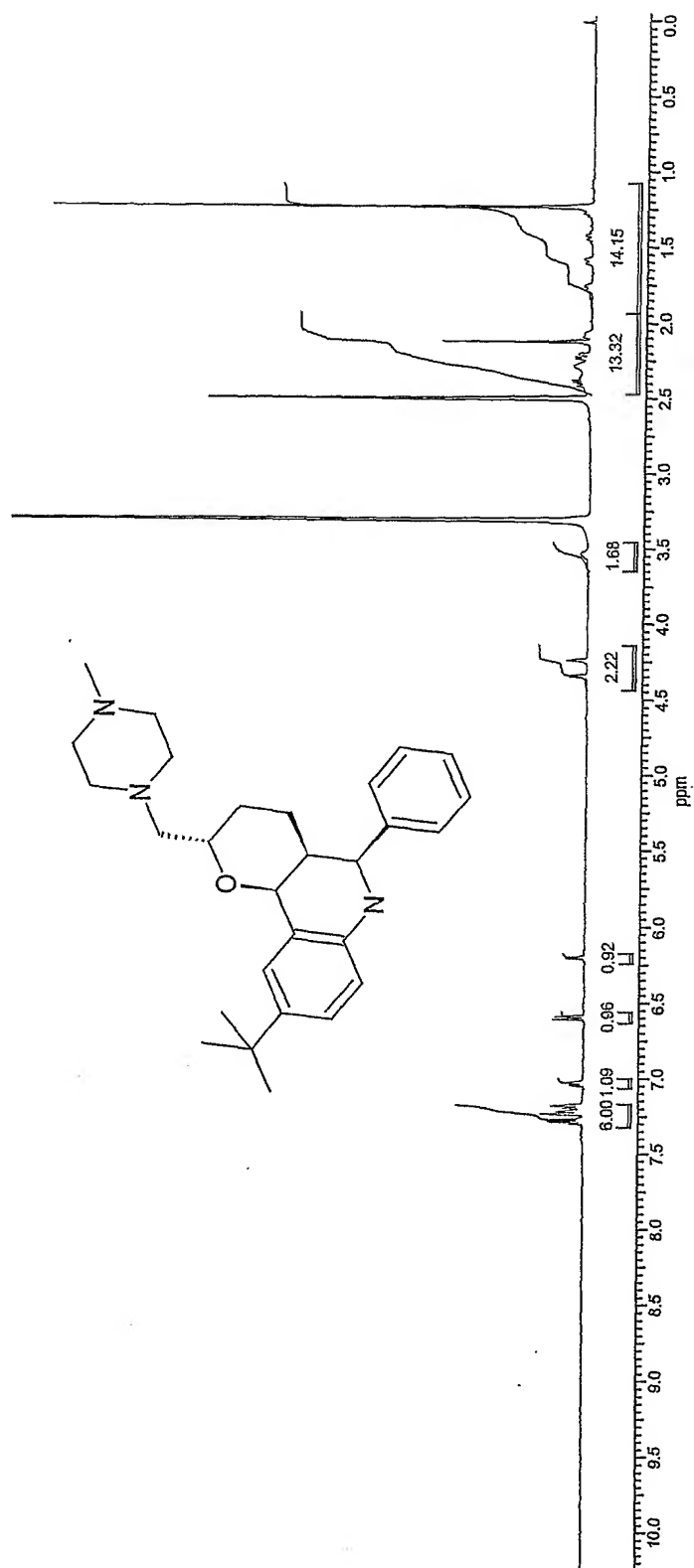


FIG 18

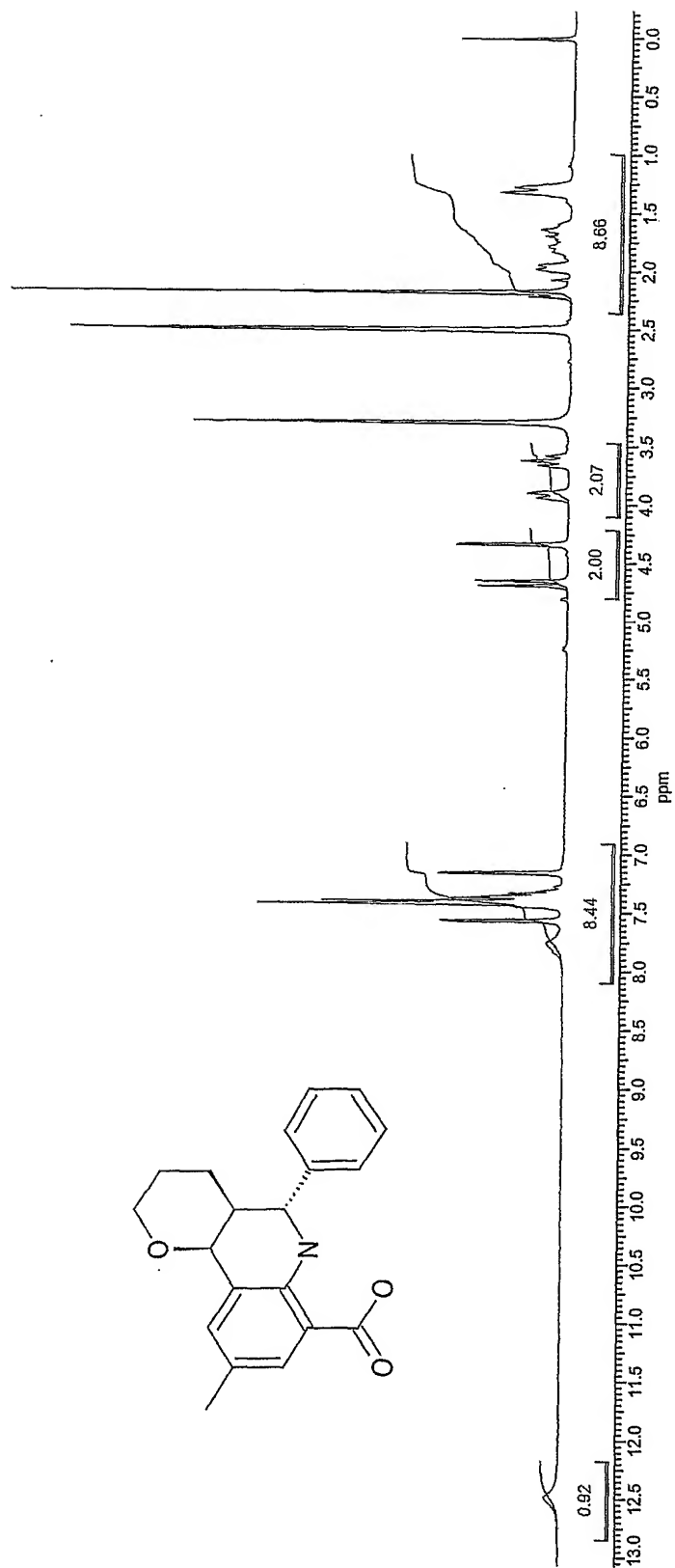




FIG 19

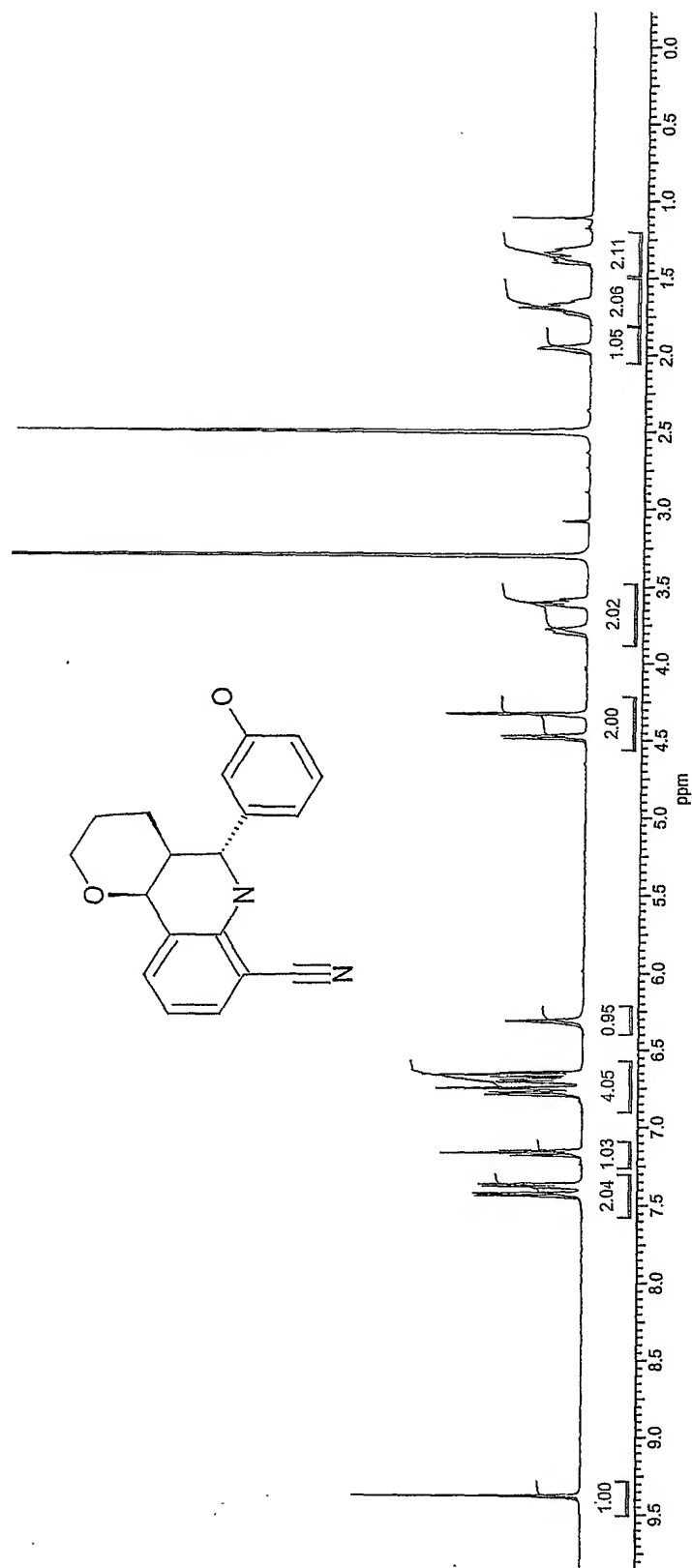


FIG 20

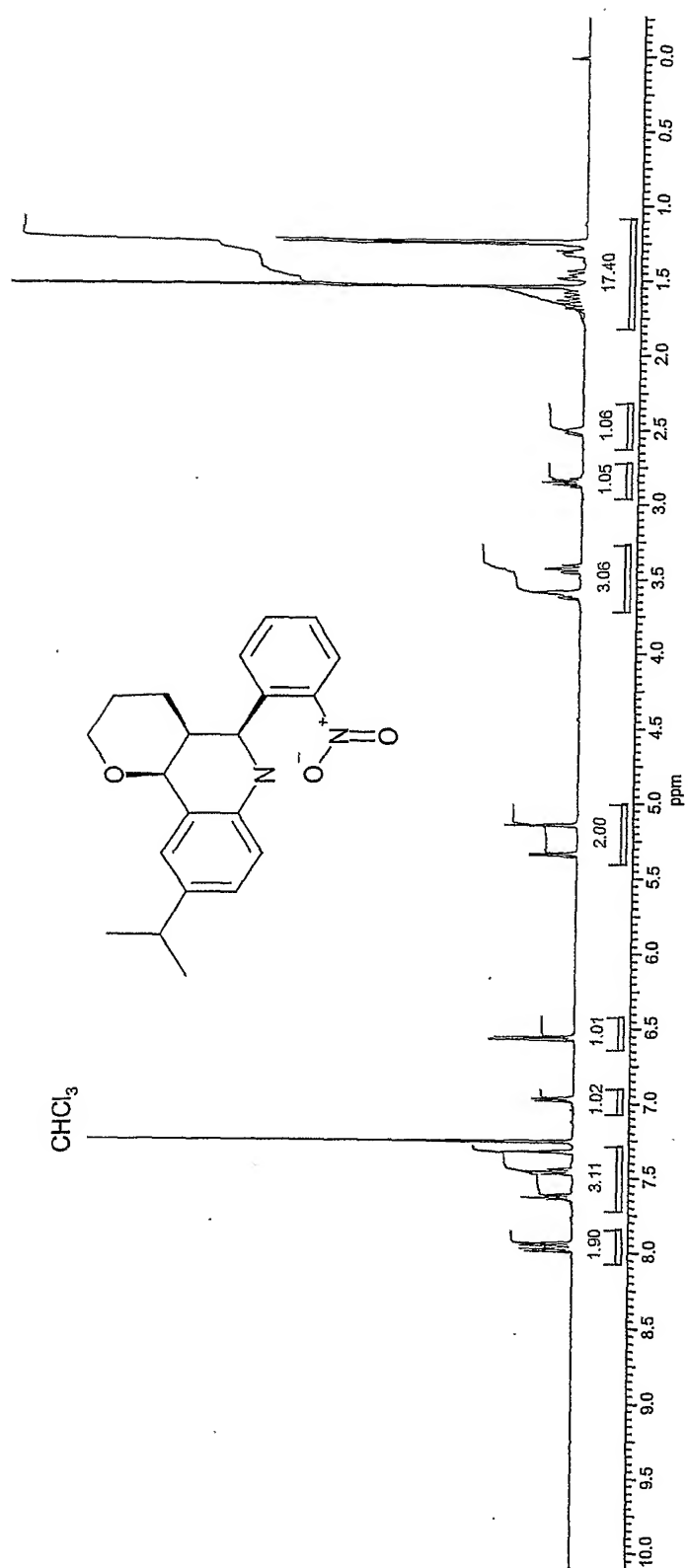


FIG 21

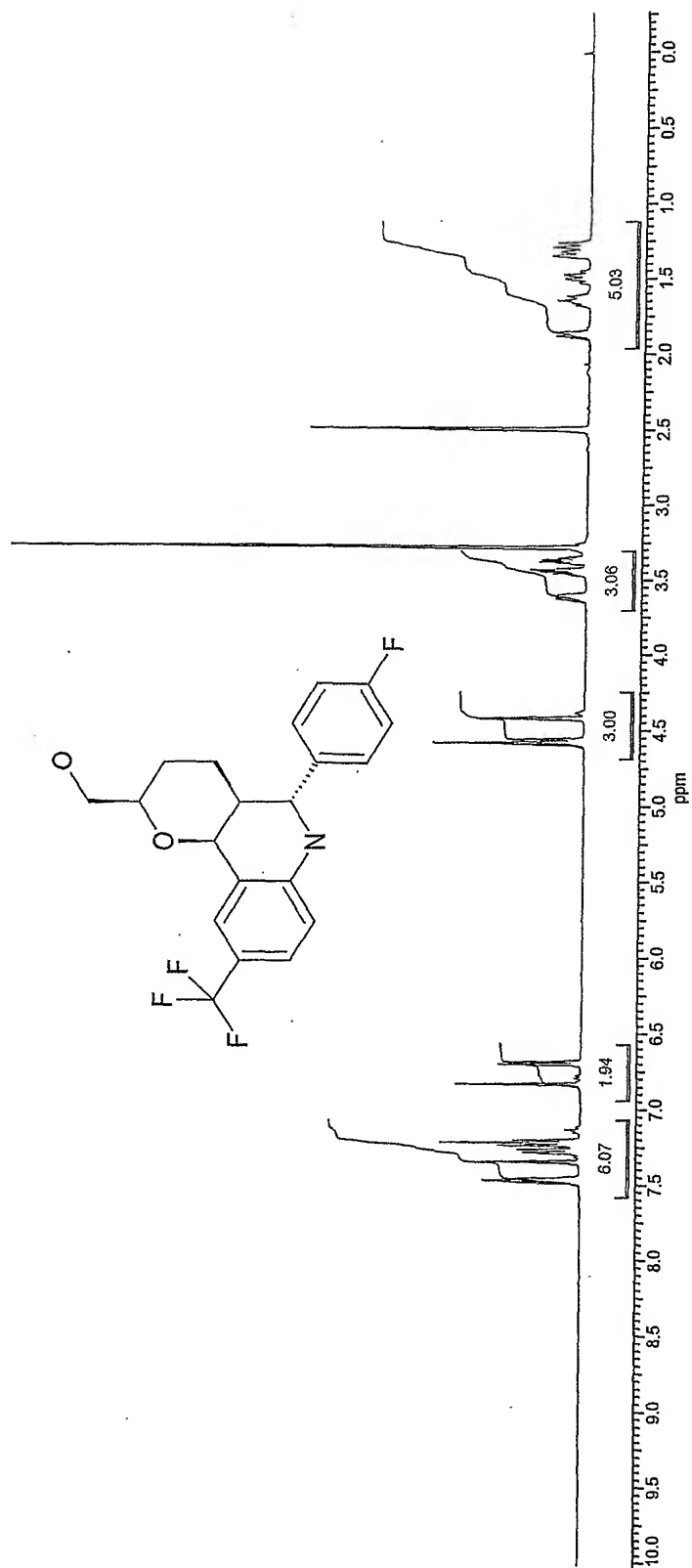


FIG 22

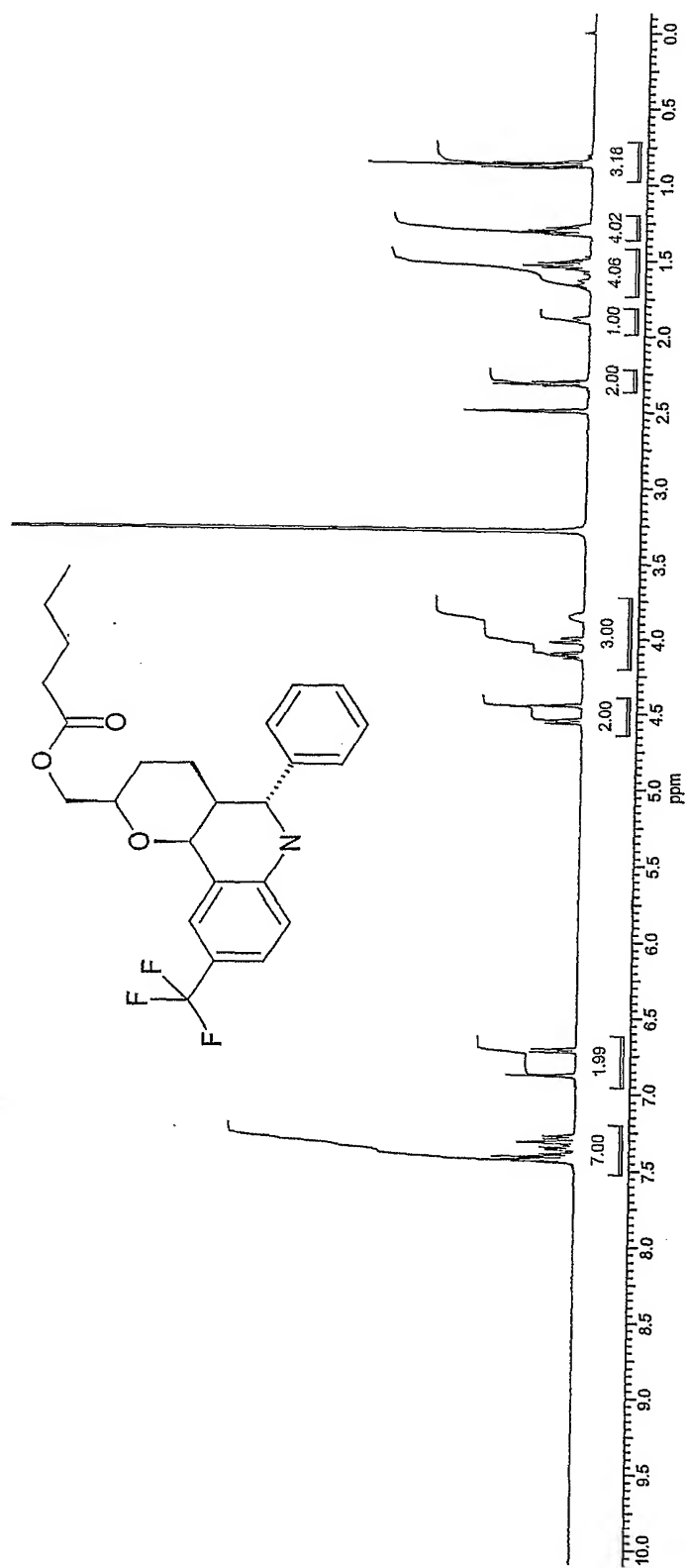


FIG 23

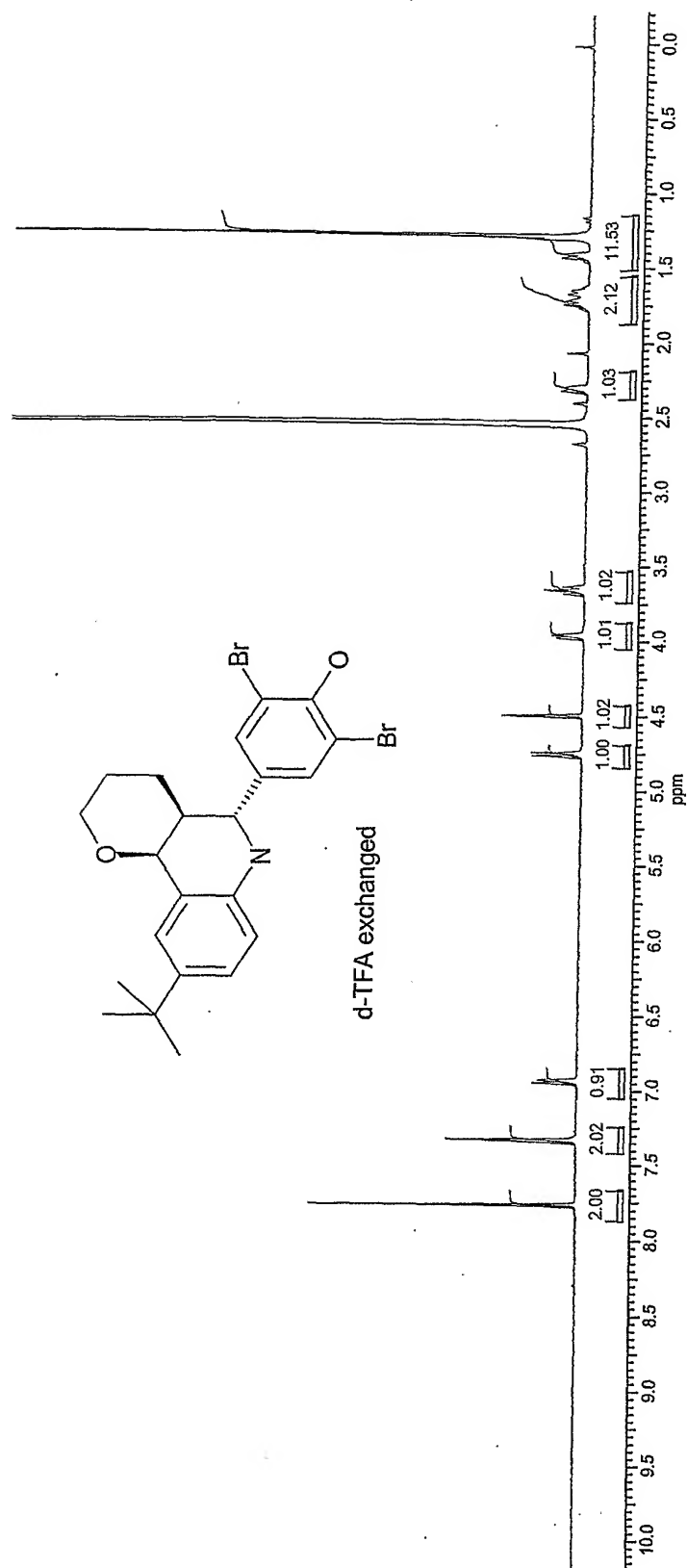


FIG 24

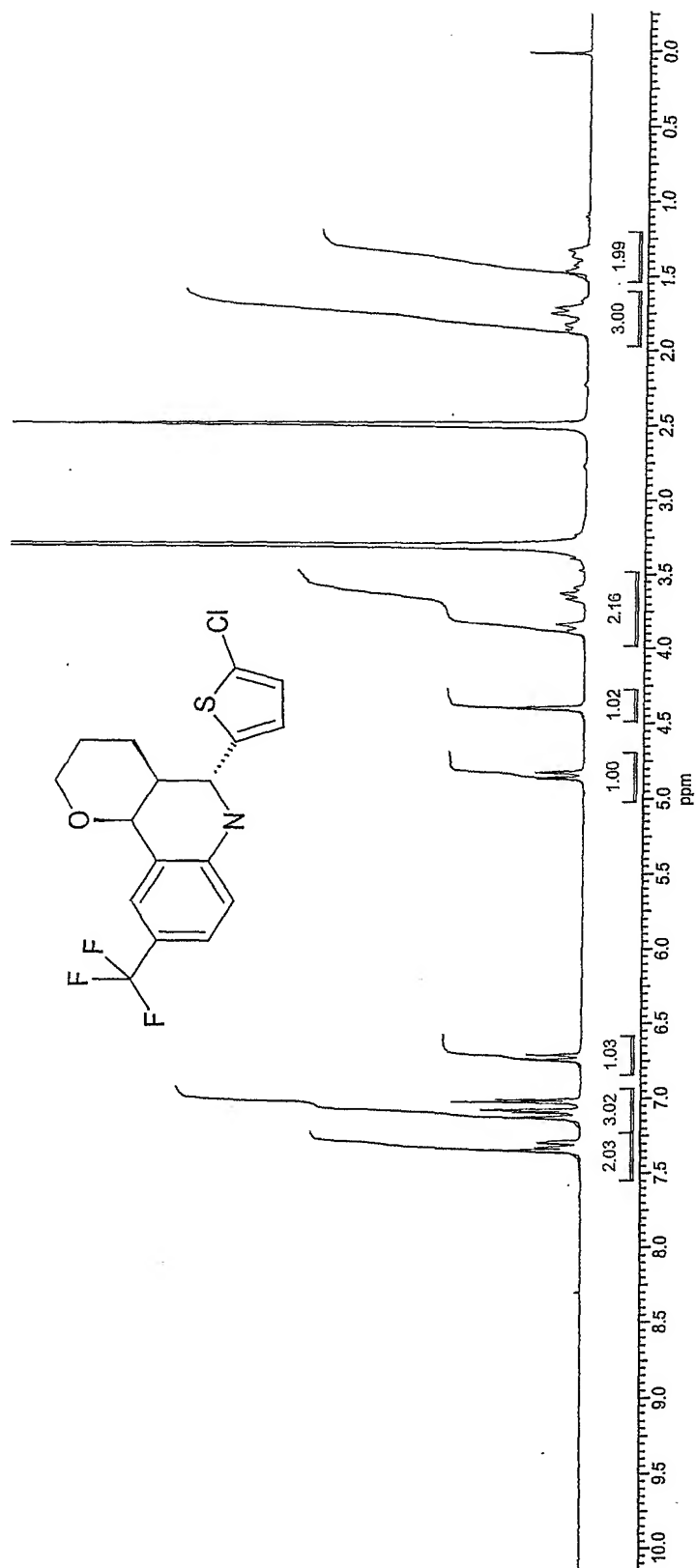
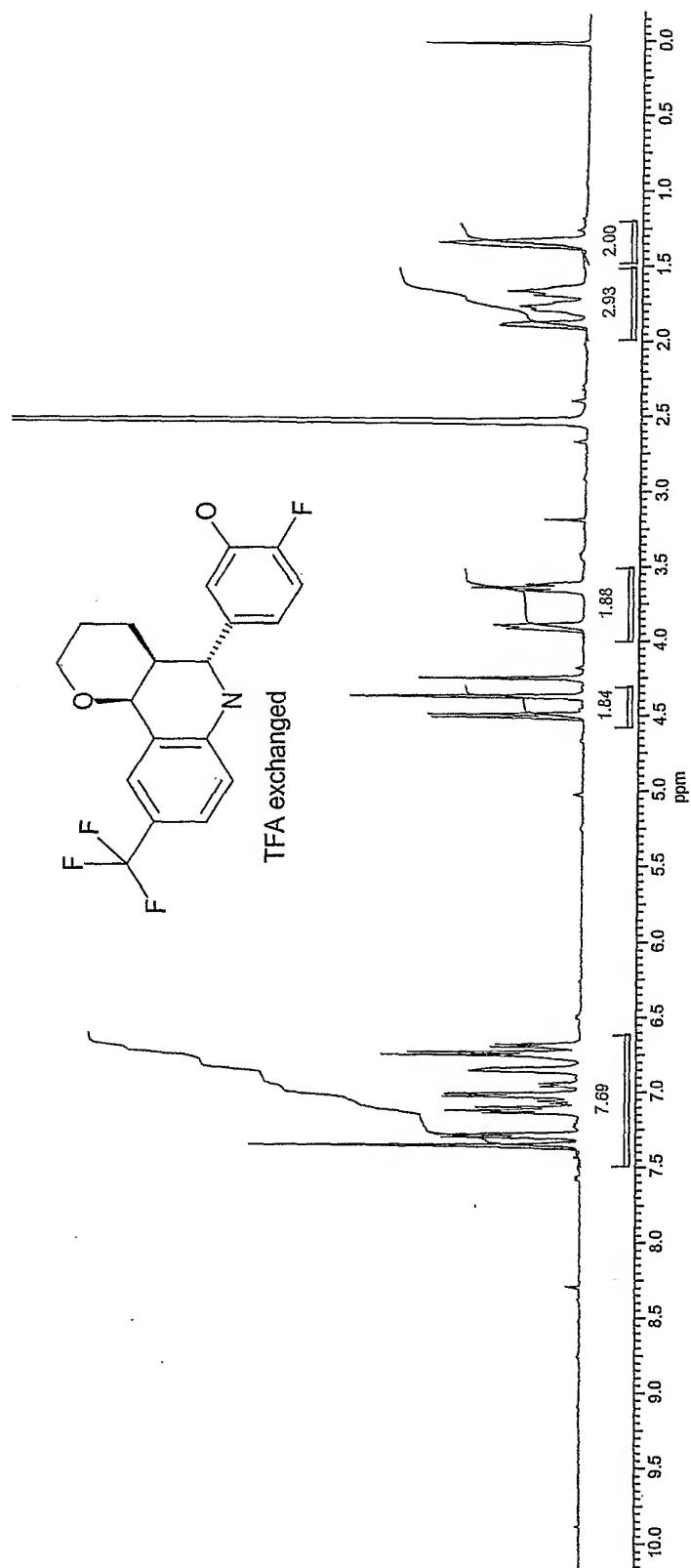


FIG 25



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/014205

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/04 C07D493/04 A61K31/47 A61P43/00 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.   |
|------------|--|-------------------------|
| A          | WO 02/078639 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; KIMBALL, SPENCER, DAVID; LOMBARDI, LOUIS)<br>10 October 2002 (2002-10-10)<br>examples  | 1-29                    |
| P, X       | DE 102 36 910 A1 (GRUENENTHAL GMBH)<br>11 March 2004 (2004-03-11)<br><br>table 4   | 1-4,<br>8-12,<br>14-29  |
| P, X       | MARIA VITTORIA SPANEDDA ET AL: "Aza-Diels Alder reaction in fluorinated alcohols"<br>TETRAHEDRON LETTERS,<br>vol. 44, 2003, pages 217-219, XP002323173<br>cited in the application<br>tables 1,2 | 1-4,<br>10-12,<br>14-29 |
|            | -----<br>-/--  |                         |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 April 2005

Date of mailing of the international search report

13/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, F



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/014205

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                            |
|--|---|----------------------------|
| Category *   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.      |
| P, X   | RAVINDRANATH, N. ET AL.: "A facile and convenient three-component coupling protocol for the synthesis of Pyrano and Furoquinolines"<br>CHEMISTRY LETTERS,<br>vol. 32, no. 3, 2003, pages 222-223,<br>XP002323174<br>cited in the application<br>compounds 4,5                 | 1-4,<br>10-12,<br>14-29    |
| X  | YUN MA ET AL: "Lanthanide Chloride Catalyzed imino Diels Alder reaction. One-pot synthesis of Pyrano and Furoquinolines"<br>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY,<br>vol. 64, 1999, pages 6462-6467,<br>XP002323175<br>cited in the application<br>compounds II, III                  | 1-4,<br>10-12,<br>14-29    |
| X  | KATRITZKY, ALAN ET AL: "Synthesis of 4-(dialkylamino)tetrahydroquinolines"<br>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY,<br>vol. 60, 1995, pages 3993-4001,<br>XP002323176<br>compounds 16, 17   | 1-4,<br>10-12,<br>14-29    |
| X  | ANNUNZIATA, RITA ET AL:<br>"Polyethyleneglycol-supported 4-Alkylthio-substituted aniline - a useful starting material for synthesis of imines and tetrahydroisoquinolines"<br>EUR. JOURNAL OF ORG. CHEMISTRY, 2002,<br>pages 1184-1190, XP002323177<br>compounds 15-19, 23-25 | 1-4,<br>10-12,<br>14-29    |
| X  | HADDEN, MARK ET AL: "Synthesis and reactivity of hexahydropyrroloquinolines"<br>TETRAHEDRON,<br>vol. 57, 2001, pages 5615-5624,<br>XP002323178<br>compounds 3, 9-11   | 1-4, 7,<br>10-12,<br>14-29 |
| X  | GOGTE, V ET AL: "Synthesis of 1,5 and 1,6 naphthyridines"<br>INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B,<br>vol. 19B, no. 12, 1980, page 1011-10-13,<br>XP009045933<br>compound XIV   | 1-4,<br>10-12,<br>14-29    |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/014205

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 02078639                               | A  | 10-10-2002          | BG 108180 A                | 30-09-2004          |
|   |    |                     | BG 108195 A                | 30-07-2004          |
|   |    |                     | BR 0208353 A               | 23-03-2004          |
|   |    |                     | BR 0208405 A               | 30-03-2004          |
|   |    |                     | CA 2442455 A1              | 10-10-2002          |
|   |    |                     | CA 2442482 A1              | 10-10-2002          |
|   |    |                     | CA 2442484 A1              | 10-10-2002          |
|   |    |                     | CN 1507435 A               | 23-06-2004          |
|   |    |                     | CN 1500082 A               | 26-05-2004          |
|   |    |                     | CZ 20032643 A3             | 16-06-2004          |
|   |    |                     | CZ 20032645 A3             | 16-06-2004          |
|   |    |                     | EE 200300473 A             | 16-02-2004          |
|   |    |                     | EE 200300474 A             | 15-12-2003          |
|   |    |                     | EP 1372657 A2              | 02-01-2004          |
|   |    |                     | EP 1373221 A2              | 02-01-2004          |
|   |    |                     | EP 1373223 A1              | 02-01-2004          |
|   |    |                     | HR 20030874 A2             | 30-04-2004          |
|   |    |                     | HR 20030875 A2             | 31-08-2004          |
|   |    |                     | HU 0400341 A2              | 28-10-2004          |
|   |    |                     | HU 0400350 A2              | 28-01-2005          |
|   |    |                     | JP 2005504725 T            | 17-02-2005          |
|   |    |                     | JP 2004529139 T            | 24-09-2004          |
|   |    |                     | MX PA03008634 A            | 08-12-2003          |
|   |    |                     | MX PA03008635 A            | 23-02-2004          |
|   |    |                     | NO 20034300 A              | 07-11-2003          |
|   |    |                     | NO 20034301 A              | 10-11-2003          |
|   |    |                     | NZ 527617 A                | 25-02-2005          |
|   |    |                     | PL 364005 A1               | 29-11-2004          |
|   |    |                     | SK 11062003 A3             | 03-08-2004          |
|   |    |                     | SK 11072003 A3             | 08-06-2004          |
|   |    |                     | WO 02079169 A1             | 10-10-2002          |
|   |    |                     | WO 02079149 A2             | 10-10-2002          |
|   |    |                     | WO 02078639 A2             | 10-10-2002          |
|   |    |                     | US 2003008888 A1           | 09-01-2003          |
|   |    |                     | US 2002143026 A1           | 03-10-2002          |
|   |    |                     | US 2002165240 A1           | 07-11-2002          |
| DE 10236910                               | A1 | 11-03-2004          | AU 2003258598 A1           | 29-03-2004          |
|   |    |                     | WO 2004022542 A2           | 18-03-2004          |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014205

| <b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b><br>IPK 7 C07D401/04 C07D493/04 A61K31/47 A61P43/00 A61P35/00  |  |  |
|---|--|--|
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK   |  |  |
| <b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b><br>Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)<br>IPK 7 C07D   |  |  |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen  |  |  |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)<br>EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data  |  |  |
| <b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>  |  |  |
| Kategorie*  | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr.   |
| A   | WO 02/078639 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; KIMBALL, SPENCER, DAVID; LOMBARD, LOUIS)<br>10. Oktober 2002 (2002-10-10)<br>Beispiele   | 1-29   |
| P,X   | DE 102 36 910 A1 (GRUENENTHAL GMBH)<br>11. März 2004 (2004-03-11)<br>Tabelle 4   | 1-4,<br>8-12,<br>14-29   |
| P,X   | MARIA VITTORIA SPANEDDA ET AL: "Aza-Diels Alder reaction in fluorinated alcohols"<br>TETRAHEDRON LETTERS,<br>Bd. 44, 2003, Seiten 217-219, XP002323173<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Tabellen 1,2 | 1-4,<br>10-12,<br>14-29  |
| -/--  |  |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen   |  |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie  |  |  |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :<br>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist<br>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist<br>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)<br>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht<br>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist<br>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist<br>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden<br>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist<br>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist |  |  |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche<br>5. April 2005  |  | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts<br>13/04/2005 |
| Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde<br>Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016   |  | Bevollmächtigter Bediensteter<br>Menegaki, F                     |

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN |  |                           |
|--|--|---------------------------|
| Kategorie*   | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr.        |
| P,X  | RAVINDRANATH, N. ET AL.: "A facile and convenient three-component coupling protocol for the synthesis of Pyrano and Furoquinolines"<br>CHEMISTRY LETTERS,<br>Bd. 32, Nr. 3, 2003, Seiten 222-223,<br>XP002323174<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Verbindungen 4,5                 | 1-4,<br>10-12,<br>14-29   |
| X  | YUN MA ET AL: "Lanthanide Chloride Catalyzed imino Diels Alder reaction. One-pot synthesis of Pyrano and Furoquinolines"<br>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY,<br>Bd. 64, 1999, Seiten 6462-6467,<br>XP002323175<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Verbindungen II, III                  | 1-4,<br>10-12,<br>14-29   |
| X  | KATRITZKY, ALAN ET AL: "Synthesis of 4-(dialkylamino)tetrahydroquinolines"<br>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY,<br>Bd. 60, 1995, Seiten 3993-4001,<br>XP002323176<br>Verbindungen 16, 17   | 1-4,<br>10-12,<br>14-29   |
| X  | ANNUNZIATA, RITA ET AL:<br>"Polyethyleneglycol-supported 4-Alkylthio-substituted aniline - a useful starting material for synthesis of imines and tetrahydroisoquinolines"<br>EUR. JOURNAL OF ORG. CHEMISTRY, 2002,<br>Seiten 1184-1190, XP002323177<br>Verbindungen 15-19,23-25 | 1-4,<br>10-12,<br>14-29   |
| X  | HADDEN, MARK ET AL: "Synthesis and reactivity of hexahydropyrroloquinolines"<br>TETRAHEDRON,<br>Bd. 57, 2001, Seiten 5615-5624,<br>XP002323178<br>Verbindungen 3, 9-11   | 1-4,7,<br>10-12,<br>14-29 |
| X  | GOGTE, V ET AL: "Synthesis of 1,5 and 1,6 naphthyridines"<br>INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B,<br>Bd. 19B, Nr. 12, 1980, Seite 1011-10-13,<br>XP009045933<br>Verbindung XIV  | 1-4,<br>10-12,<br>14-29   |

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/014205

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument |    | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|----|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 02078639  | A  | 10-10-2002                    | BG 108180 A                       | 30-09-2004                    |
|  |    |                               | BG 108195 A                       | 30-07-2004                    |
|  |    |                               | BR 0208353 A                      | 23-03-2004                    |
|  |    |                               | BR 0208405 A                      | 30-03-2004                    |
|  |    |                               | CA 2442455 A1                     | 10-10-2002                    |
|  |    |                               | CA 2442482 A1                     | 10-10-2002                    |
|  |    |                               | CA 2442484 A1                     | 10-10-2002                    |
|  |    |                               | CN 1507435 A                      | 23-06-2004                    |
|  |    |                               | CN 1500082 A                      | 26-05-2004                    |
|  |    |                               | CZ 20032643 A3                    | 16-06-2004                    |
|  |    |                               | CZ 20032645 A3                    | 16-06-2004                    |
|  |    |                               | EE 200300473 A                    | 16-02-2004                    |
|  |    |                               | EE 200300474 A                    | 15-12-2003                    |
|  |    |                               | EP 1372657 A2                     | 02-01-2004                    |
|  |    |                               | EP 1373221 A2                     | 02-01-2004                    |
|  |    |                               | EP 1373223 A1                     | 02-01-2004                    |
|  |    |                               | HR 20030874 A2                    | 30-04-2004                    |
|  |    |                               | HR 20030875 A2                    | 31-08-2004                    |
|  |    |                               | HU 0400341 A2                     | 28-10-2004                    |
|  |    |                               | HU 0400350 A2                     | 28-01-2005                    |
|  |    |                               | JP 2005504725 T                   | 17-02-2005                    |
|  |    |                               | JP 2004529139 T                   | 24-09-2004                    |
|  |    |                               | MX PA03008634 A                   | 08-12-2003                    |
|  |    |                               | MX PA03008635 A                   | 23-02-2004                    |
|  |    |                               | NO 20034300 A                     | 07-11-2003                    |
|  |    |                               | NO 20034301 A                     | 10-11-2003                    |
|  |    |                               | NZ 527617 A                       | 25-02-2005                    |
|  |    |                               | PL 364005 A1                      | 29-11-2004                    |
|  |    |                               | SK 11062003 A3                    | 03-08-2004                    |
|  |    |                               | SK 11072003 A3                    | 08-06-2004                    |
|  |    |                               | WO 02079169 A1                    | 10-10-2002                    |
|  |    |                               | WO 02079149 A2                    | 10-10-2002                    |
|  |    |                               | WO 02078639 A2                    | 10-10-2002                    |
|  |    |                               | US 2003008888 A1                  | 09-01-2003                    |
|  |    |                               | US 2002143026 A1                  | 03-10-2002                    |
|  |    |                               | US 2002165240 A1                  | 07-11-2002                    |
| DE 10236910  | A1 | 11-03-2004                    | AU 2003258598 A1                  | 29-03-2004                    |
|  |    |                               | WO 2004022542 A2                  | 18-03-2004                    |